

**Über den Saccharintest zur Messung des Schleimtransports  
in der Nase und den Einfluß von Endorfer Jodsole**

**Erwin Rupprecht**

**1981**







Aus dem Institut für Med. Balneologie und Klimatologie  
der Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. H. Drexel

Über den Saccharintest zur Messung des Schleimtransports  
in der Nase und den Einfluß von Endorfer Jodsole

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin,  
an der Ludwig-Maximiliansuniversität zu München

vorgelegt von  
Erwin Rupprecht  
aus Endorf

1931

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München

Berichterstatter: Dipl.-Phys. K. Dirnagl  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Drexel  
Dekan: Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.4.81



Meinen Eltern  
gewidmet

Inhaltsverzeichnis

|        |                                                                                                                                                                                   |    |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.     | Einleitung .....                                                                                                                                                                  | 1  |
| 2.     | Themenstellung .....                                                                                                                                                              | 2  |
| 3.     | Fakten des derzeitigen Stands der Forschung im<br>Hinblick auf die Themenstellung .....                                                                                           | 4  |
| 3.1.   | Die wichtigsten physiologischen Grundlagen ...                                                                                                                                    | 4  |
| 3.2.   | Verschiedene Methoden zur Messung des Trans-<br>portverhaltens des Flimmerepithels .....                                                                                          | 6  |
| 3.2.1. | Beobachtung des Schleimtransports in der Na-<br>senhöhle von frisch Verstorbenen mithilfe von<br>Tusche .....                                                                     | 6  |
| 3.2.2. | Filmen von in die Nase eingebrachten Epithel-<br>zellen mittels Mikroskop, Versuch am lebenden<br>Menschen .....                                                                  | 6  |
| 3.2.3. | Versuche am lebenden Menschen, bei denen der<br>Transport radioaktiv markierter Partikel ver-<br>folgt wird .....                                                                 | 7  |
| 3.2.4. | Verwendung von Farbsubstanzen, die nach er-<br>folgtem intranasalem Transport schließlich im<br>Pharynx sichtbar werden .....                                                     | 7  |
| 3.2.5. | Verwendung von Saccharin als Partikel, dessen<br>Ankunft im Pharynx sich durch das Auftreten<br>eines süßen Geschmacks bemerkbar macht .....                                      | 7  |
| 3.2.6. | Beurteilung der Ciliaraktivität durch Bestim-<br>mung der Schlagfrequenz mittels Stroboskopie,<br>Mikorkinematographie, Mikrophotooscillogra-<br>phie oder anderer Methoden ..... | 8  |
| 3.3.   | Einige Daten aus der Geschichte der Forschung<br>über den Ciliarttransport .....                                                                                                  | 9  |
| 3.3.1. | Frühere Forschungsarbeiten .....                                                                                                                                                  | 9  |
| 3.3.2. | Neuere Forschungsarbeiten .....                                                                                                                                                   | 9  |
| 4.     | Material und Methode .....                                                                                                                                                        | 11 |
| 4.1.   | Prinzip der Methode .....                                                                                                                                                         | 11 |
| 4.2.   | Mögliche Fehlerquellen und ihre Ausschaltung .                                                                                                                                    | 11 |

|          |                                                                   |    |
|----------|-------------------------------------------------------------------|----|
| 4.2.1.   | In der Versuchstechnik begründete Fehlerquellen                   | 12 |
| 4.2.1.1. | Größe der Saccharinteilchen .....                                 | 12 |
| 4.2.1.2. | Zahl der zugleich aufgetragenen Partikel .....                    | 12 |
| 4.2.1.3. | Auftragen des Saccarinpartikels .....                             | 14 |
| 4.2.1.4. | Standardisierte Plazierung des Partikels .....                    | 14 |
| 4.2.1.5. | Geschmackssubstanz .....                                          | 15 |
| 4.2.1.6. | Schluckbewegung .....                                             | 16 |
| 4.2.1.7. | Atmen durch die Nase .....                                        | 16 |
| 4.2.1.8. | Körperhaltung .....                                               | 17 |
| 4.2.1.9. | Schwemmeffekt .....                                               | 17 |
| 4.2.2.   | Äußere Versuchsbedingungen als Fehlerquellen ...                  | 18 |
| 4.2.2.1. | Klimatische Bedingungen .....                                     | 18 |
| 4.2.2.2. | Tageszeit .....                                                   | 18 |
| 4.2.2.3. | Wetterlage .....                                                  | 18 |
| 4.2.2.4. | Inhalat: Menge, Qualität .....                                    | 18 |
| 4.2.3.   | In den Versuchspersonen liegende Fehlerquellen .                  | 19 |
| 4.2.3.1. | Placebowirkung .....                                              | 19 |
| 4.2.3.2. | Erkältung .....                                                   | 19 |
| 4.2.3.3. | Rauchen .....                                                     | 20 |
| 4.2.3.4. | Sonstige Eigenschaften der Versuchspersonen ....                  | 20 |
| 4.3.     | Beschreibung der Versuche .....                                   | 21 |
| 4.3.1.   | Versuchspersonen .....                                            | 21 |
| 4.3.2.   | Versuchsplan .....                                                | 22 |
| 4.4.     | Charakterisierung der bei den Versuchen verwendeten Jodsole ..... | 25 |
| 5.       | Ergebnisse .....                                                  | 26 |
| 5.1.     | Verhalten der Geschmacksausfälle .....                            | 26 |
| 5.2.     | Verhalten der Transportzeiten .....                               | 27 |
| 5.2.1.   | Verteilung der Meßwerte .....                                     | 27 |
| 5.2.2.   | Transportverhalten der einzelnen Versuchspersonen .....           | 28 |
| 5.2.3.   | Einfluß versuchspersonenspezifischer Größen ....                  | 29 |
| 5.2.4.   | Transportverhalten in verschiedenen Versuchsschnitten .....       | 30 |

|        |                                                                                     |    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.2.5. | Transportverhalten bei Verabreichung verschiedener Inhalate .....                   | 32 |
| 5.2.6. | Inhalatvergleich in den Abschnitten T4 und T5.                                      | 33 |
| 5.2.7. | Äußere Einflüsse .....,...                                                          | 34 |
| 5.2.8. | Blindversuche .....                                                                 | 35 |
| 6.     | Diskussion und Ausblicke .....                                                      | 36 |
| 6.1.   | Bedeutung der Versuchsperson .....                                                  | 36 |
| 6.1.1. | Bedeutung für das Zustandekommen des Geschmacks                                     | 36 |
| 6.1.2. | Bedeutung für die Transportdauer .....                                              | 36 |
| 6.2.   | Aspekte der Methodik .....                                                          | 37 |
| 6.3.   | Versuche ohne bzw. mit verschiedenen Inhalationen .....                             | 40 |
| 6.4.   | Wirkung der KCl-Lösung, Diskussion .....                                            | 41 |
| 6.5.   | Diskussion der Jodsolewirkung .....                                                 | 43 |
| 7.     | Zusammenfassung .....                                                               | 45 |
| 7.1.   | Material und Methode .....                                                          | 45 |
| 7.2.   | Inhalateinfluß .....                                                                | 45 |
| 8.     | Anhang: Tabellen und Abbildungen .....                                              | 46 |
|        | Übersichtstabelle über alle Versuche .....                                          | 46 |
|        | Daten der einzelnen Versuchspersonen .....                                          | 48 |
|        | Statistische Verteilung der Versuche .....                                          | 50 |
|        | 1) Zahl der Versuche mit verschiedenen Inhalaten in den einzelnen Abschnitten ..... | 50 |
|        | 2) Altersverteilung .....                                                           | 50 |
|        | 3) Uhrzeit zu Versuchsbeginn .....                                                  | 50 |
|        | 4) Verteilung der Transportdauer .....                                              | 50 |
|        | Statistische Ergebnisse - Absolutwerte .....                                        | 51 |
|        | 1) Transportzeiten bei verschiedenen Versuchsabschnitten .....                      | 51 |
|        | 2) Transportzeiten in Abhängigkeit von den Applikationsarten .....                  | 51 |
|        | Statistische Ergebnisse - Relativwerte .....                                        | 52 |
|        | 1) Relativwerte der Transportzeiten bei verschiedenen Versuchsabschnitten .....     | 52 |
|        | 2) Relativwerte der Transportzeiten in Abhängigkeit von den Applikationsarten ..... | 52 |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| Ergebnisse graphisch - Absolutwerte ..... | 53 |
| Ergebnisse graphisch - Relativwerte ..... | 54 |
| Statistische Ergebnisse in T4 - T5 .....  | 55 |
| Analyse der Endorfer Jodsole .....        | 56 |
| Skizze zur Saccharinauftragetechnik ..... | 57 |
| Histogramm der Messzeiten .....           | 57 |
| Literaturverzeichnis .....                | 58 |
| Danksagung .....                          | 64 |

9.

1.

## Einleitung

Um die Frage nach der klinischen Anwendbarkeit der Endorfer Jodsole als Inhalat besser beurteilen zu können, muß man ihre Wirkung auf die oberen oder unteren Luftwege untersuchen. Unter ihrem Einfluß können sich theoretisch Sekretionsmenge und -qualität, die Durchblutung, der Strömungswiderstand, das Reaktionsverhalten gegenüber Reizgasen, Allergenen und Infektionserregern, sowie die Transportleistung des Flimmerepithels ändern. Für viele dieser Größen gibt es wiederum eine ganze Reihe von Untersuchungsmethoden. Besser zugänglich als der Bronchialbaum und daher leichter in vivo zu beobachten sind die oberen Luftwege.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der Jodsole auf die Transportleistung des Flimmerepithels der Nase untersucht. Dies geschah mit einer relativ jungen und noch wenig erprobten Methode, die hiermit gleichzeitig auf ihre Aussagefähigkeit geprüft wurde. Diese Methode ermöglicht die Messung der Transportdauer von Saccharin mithilfe der Geschmacksempfindung bei dessen Ankunft im Rachenraum. Die benötigte Zeit stellt, namentlich für Wiederholungsversuche an der selben Person, ein reziprokes Maß für die Transportgeschwindigkeit dar. Von Vorteil ist die vergleichsweise einfache und billige Ausführbarkeit. Ob und unter welchen Kautelen der Saccharintest brauchbar ist, wurde somit ebenfalls Thema dieser Arbeit.

2. Themenstellung

Die Themenstellung gliedert sich in folgende zwei Teilfragen:

1. Eignet sich die Messung der Saccharintransportzeit überhaupt für die Messung der Schleimtransportdauer in der Nase, und welche Verfahrensweise führt dabei zu optimaler Genauigkeit und Aussagefähigkeit?
2. Existiert ein spezieller Einfluß von Endorfer Jodsole auf das so gemessene Transportverhalten des Flimmer-epithels der Nase?

Zum medizinischen Interesse der beiden Fragen ist zu bemerken:

ad 1.:

Eine der wichtigsten Funktionen der Nasenschleimhaut ist der Ciliartransport. Er ist bei Erkrankungen der Schleimhaut häufig beeinträchtigt; schon aus Gründen der Diagnostik und der Verlaufskontrolle ist eine Messung der Dauer des Schleimtransports offensichtlich klinisch von Bedeutung. Ferner können Einflüsse verschiedener Inhalate oder Medikamente auf das Transportverhalten untersucht werden; hierbei in der Nase beobachtete Wirkungen machen einen ebensolchen Effekt auf die tiefergelegenen Luftwege wahrscheinlich <sup>4</sup>. Aus diesen Gründen kann eine verlässliche Meßmethode vielfach von Nutzen sein.

ad 2.:

Falls die gemessenen Transportzeiten bei Verwendung von Jodsole signifikant niedriger liegen, besteht der Verdacht, daß sich diese Substanz günstig auf Erkrankungen der oberen und unteren Luftwege auswirken könnte.

Obwohl die Wirkung anderer Inhalate nicht eigentliches Thema der Arbeit ist, wurden zusätzlich solche aus folgendem Grund verabreicht: Schon um bei einem nicht eindeutigen Ergebnis entscheiden zu können, ob Jodsole keinen Effekt ausübt oder ob die angewandte Methode keine signifikanten Ergebnisse zu liefern vermag, ist eine Überprüfung der Methode mit einer Substanz notwendig, die in anderen Forschungsarbeiten einen starken Einfluß gezeigt hat. Ferner muß ein nur auf die Anfeuchtung zurückzuführender Dilutionseffekt von einem inhalatspezifischen getrennt werden. Deshalb bietet sich folgender Inhalatvergleich an:

1. Versuche ohne vorherige Inhalation
2. Versuche nach Inhalation isotoner NaCl-Lösung  
(als Modelllösung für den Befeuchtungs- bzw. Verdünnungseffekt)
3. Versuche nach Inhalation isotoner KCl-Lösung  
(KCl wird in der Literatur vielfach als transportbeschleunigend beschrieben, <sup>22,33,39,54,63</sup> aber auch als ciliarfrequenzvermindernd. <sup>27,33</sup>)
4. Versuche nach Inhalation von Endorfer Jodsole, auf isotone Salzkonzentration verdünnt.

3. Fakten des derzeitigen Stands der Forschung  
im Hinblick auf die Themenstellung

3.1. Die wichtigsten physiologischen Grundlagen 54,55

Die physiologischen Grundlagen, auf denen die angewandte Methode basiert, seien vorab kurz skizziert:

Die gesamte Nase ist - einschließlich der Nasennebenhöhlen - von respiratorischem, d. h. cilientragendem Epithel ausgekleidet. Hiervon ausgenommen sind lediglich die regio olfactoria sowie das vestibulum nasi mit dem vordersten Abschnitt der Nasenhöhle.

Die Richtung des Cilienschlags (gemeint ist hier der rasche Wirkungsschlag) und somit die des Schleimtransports verläuft im wesentlichen pharynxwärts, also dorsal. Nahe der anterioren Epithelgrenze erfolgt der Transport langsamer, da der dort vorhandene Sekretfilm auf cilienfreiem Epithel liegt und von den weiter dorsal liegenden Cilien weggezogen werden muß. Am Nasenboden bewegt sich der Sekretstrom zunächst nach medial, um sich weiter dorsal wieder nach lateral zu wenden. Er umgeht also praktisch die Mündungsstelle des ductus nasolacimalis, der unter der concha inferior von lateral in den unteren Nasengang eintritt. Schließlich gelangt der Sekretstrom auf das Gaumensegel, wo er wiederholt Wirbel bildet und dann weiter zum Seitenstrang zieht, letzteres jedoch inkonstant. Dort endet das respiratorische Epithel. Etwa durch Inspiration auf der Schleimhaut hängengebliebene Staubteilchen werden zunächst auf das velum transportiert. Beim nächsten Schluckakt werden sie in den Magen befördert, wo sie als mögliche Noxe für die unteren Luftwege ausgeschaltet werden.

Das respiratorische Epithel besteht aus schleimproduzierenden Becherzellen und cilientragenden Zellen. <sup>54</sup> In

einer dünnflüssigen Solschicht schlagen die Cilien regelmäßig. Über dieser Solschicht liegt eine zähere Gelschicht. Man nimmt an, daß viele Pharmaka entweder direkt durch Eindringen in diese Schichten oder indirekt durch Beeinflussung der sezernierenden Becherzellen die Zusammensetzung, Viskosität oder Dicke der Sol- bzw. Gelschicht ändern und auf diesem Wege die Transportleistung der Cilien beeinflussen. Austrocknung und damit Verschmälerung der Solschicht bewirkt, daß die Cilien mit ihren Enden in der zähen Gelschicht verklumpen und so in ihrer Schlagbewegung behindert werden. <sup>43,54</sup> Physiologisch von Bedeutung, besonders im Hinblick auf die Inhalationsverabreichung, ist noch der sogenannte Nasenmuschelzyklus. <sup>15,40,48</sup> Hierunter versteht man eine abwechselnde Schwelung der linken und rechten Nasenhälfte, hervorgerufen durch Schwankungen des vegetativen Tonus und der damit verbundenen Durchblutungsänderungen. Die Dauer eines derartigen mehr oder weniger regelmäßigen Cyklus beträgt zwischen 1 und 5 Stunden.

3.2. Verschiedene Methoden zur Messung des Transportverhaltens des Flimmerepithels

Es sind viele Untersuchungen der Ciliartätigkeit in der Literatur beschrieben, welche in vitro, an Tieren und/oder am Tracheobronchialsystem des Menschen vorgenommen wurden. Betrachtet man die in der Nase am lebenden Menschen ausgeführten, so kristallisieren sich einige Grundtypen von Versuchsmethoden heraus, die nur mit geringen Abwandlungen bei verschiedenen Autoren Anwendung fanden. Im Vergleich weist jede der Methoden gegenüber den anderen gewisse Vor- oder Nachteile auf. Je größer dabei die Menge und Genauigkeit der erhaltenen Informationen ist, und je besser die Versuchsbedingungen den physiologischen Verhältnissen nahekomen, desto besser ist die Methode nicht nur zur Untersuchung des Transportverhaltens geeignet, sondern auch für vergleichende Wirkungsanalysen von inhaliierten Substanzen; dies soll in folgendem kurz ausgeführt werden.

3.2.1. Beobachtung des Schleimtransports in der Nasenhöhle von frisch Verstorbenen mithilfe von Tusche <sup>56</sup>

Vorteil : Durch Freilegen der Nasenhöhlen kann man die Topographie der Transportwege genau verfolgen.

Nachteil: Im Gegensatz zu in-vivo-Versuchen fehlen u.a. die Durchblutung und die natürliche Befeuchtung durch die ausgeatmete Luft.

3.2.2. Filmen von in die Nase eingebrachten Farbstoffen mittels Mikroskop, Versuch am lebenden Menschen <sup>17</sup>

Vorteil : Wie in 1. gute Beobachtbarkeit der Transportwege, dazu kommen die Vorteile des invivo-Versuchs; beobachtet wird nicht endoskopisch; die Optik befindet sich weit außerhalb der Nase.

Nachteil: Die hinteren Anteile der Nasenschleimhaut entziehen sich der Beobachtung durch das optische System.

3.2.3. Versuche am lebenden Menschen, bei denen der Transport radioaktiv markierter Partikel ( $J^{131}$ ,  $Tc^{99}$ ,  $Cr^{51}$ ) erfolgt wird 1,25,36,66,77

Vorteil : In-vivo-Versuch, trotzdem ist auch in den hinteren Abschnitten der Nase gute Beobachtung möglich.

Nachteil: Die Durchführung ist aufwendig, die Versuchsperson wird einer gewissen Strahlenbelastung ausgesetzt.

3.2.4. Verwendung von Farbsubstanzen, die nach erfolgtem intranasalem Transport schließlich im Pharynx sichtbar werden 69,73

Vorteil : Weniger aufwendig als 2. und 3., keine Strahlenbelastung, in-vivo-Verhältnisse

Nachteil: Wenn man nicht ein optisches System benützt, wie in 2., so beschränkt sich die Beobachtung auf den Zeitpunkt des Transportbeginns und den der Ankunft der Farbe im Rachen. Die in der Zwischenzeit ablaufenden Vorgänge bleiben einer Untersuchung unzugänglich. Außerdem muß man wiederholt in kurzen Abständen den Rachen inspizieren; die Dauer dieser Zeitabstände limitiert die Meßgenauigkeit.

3.2.5. Verwendung von Saccharin als Partikel, dessen Ankunft im Pharynx sich durch das Auftreten eines süßen Geschmacks bemerkbar macht 3,16,23

Vorteil : Auch diese Methode bietet die Vorteile eines wenig aufwendigen, nicht belastenden in-vivo-Versuchs. Im Gegensatz zu 4. erübrigt sich jedes Öffnen des Mundes während der Versuchsdauer, das Erkennen der Ankunft im Rachen ist hieran nicht gebunden und theoretisch zu jedem Zeitpunkt möglich.

- 8 -

Nachteil: Wie in 4. ist eine kontinuierliche Registrierung des Transports nicht möglich. Im Unterschied zu allen anderen Untersuchungsverfahren beruht dieses auf der nicht objektivierbaren Wahrnehmung der Versuchsperson; der Experimentator ist also etwaigen Täuschungen durch die Probanden, aber auch ihrer Suggestibilität ausgeliefert.

3.2.6. Beurteilung der Ciliaraktivität durch Bestimmung der Schlagfrequenz mittels Stroboskopie, <sup>41,47</sup> Mikrokine-  
matographie, <sup>12,19</sup> oder Mikrophotoosillographie <sup>13,24,65</sup>

(Humanversuche bei 19, 47 und 65; 19 und 47 wurden in vivo gemacht)

Vorteil : Ein zu diskutierender Stimulationseffekt, <sup>41</sup> der von den transportierten Substanzen der anderen Verfahren ausgehen könnte, fiel hier weg.

Nachteil: Die eigentliche Transportleistung wird dabei nicht erfaßt. Allerdings besteht eine gewisse Abhängigkeit zwischen ihr und der Frequenz des Cilienschlages. <sup>27</sup>

3. Einige Daten aus der Geschichte der Forschung  
über den Ciliartransport

3.1. Frühere Forschungsarbeiten

(eher allgemein zur Grundlagenforschung über die  
Funktion des Flimmerepithels gehörend)

- 1684 Entdeckung der Cilien durch Antonio de Heide <sup>14</sup>  
1835 Erste Versuche am lebenden Menschen von Sharpey <sup>71</sup>  
1908 macht Lommel Versuche am Hund, wobei er die Wirkung  
verschiedener Pharmaka auf die Transportfunktion  
untersucht.  
1924 kartieren Yates <sup>76</sup> und  
1931 Hilding die Transportwege in der Nase mit Farbsub-  
stanzen und bestimmen die Transportgeschwindigkeit.  
1934 untersucht Herrmann den Transport röntgenologisch  
sichtbarer Teilchen in der Hundetrachea. <sup>29</sup>  
1939 beobachtet Frenckner den Ciliartransport in der  
Nase mittels Papierstückchen in-vivo <sup>18</sup>

3.2. Neuere Forschungsarbeiten

(mehr speziell für den Saccharintest von Bedeutung)

- 1956 filmt Dalhamn mikroskopisch den Schleimtransport  
in vivo in Rattentracheen unter Verwendung von  
Epithelzellen; er untersucht zusätzlich die Cilien-  
schlagfrequenz. <sup>12</sup>  
1965 benützt Proctor mit  $J^{131}$  markierte Albuminkügelchen,  
um in der Nase das Transportverhalten zu studieren. <sup>66</sup>  
1965 entwickelt Guillermin eine neue Methode zur Messung  
der Ciliarfrequenz, die Photooscillographie. <sup>24</sup>  
1968 Messerklinger beschreibt die Transportbeobachtung  
an der Nasenschleimhaut frisch Verstorbener mittels  
Tusche; verschiedene Thermalwässer werden als Hilfs-  
mittel gegen die Austrocknung der Schleimhaut und  
die dadurch bedingte Stase angewendet. <sup>56</sup>

- 1969 benützt Proctor  $Tc^{99}$  statt  $J^{131}$ .
- 1970 Badre und Dirnagl messen in vitro die Ciliarfrequenz von Trachealabschnitten unter dem Einfluß verschiedener Thermalwässer. <sup>5</sup>
- 1971 Versuche mit  $Tc^{99}$  von Andersen <sup>1</sup> und Guillerm <sup>25</sup>
- 1973 Guillerm mißt mit  $Tc^{99}$  die Transportgeschwindigkeit, dazu die Ciliarfrequenz in vitro und beschreibt klimatische und chemisch-physikalische Einflüsse. <sup>27</sup>
- 1974 Andersen mißt den Transport in der Nase mit  $Tc^{99}$  und ebenso in der Trachea. In der Nase benützt er außerdem zum ersten Mal Saccharin. <sup>4</sup>
- 1975 Grossan benützt ebenfalls Saccharin als Testsubstanz. <sup>23</sup>
- 1975 Guillerm et al. untersuchen mit der Saccharinmethode den Einfluß von Emser Sole. <sup>16</sup>
- 1976 Simon und Jung kommen zu der Ansicht, daß die Strahlenbelastung bei Verwendung von  $Tc^{99}$  nicht unbedenklich ist und geben dem  $Cr^{51}$  den Vorzug, da hier die Dosis der entstehenden  $\beta$ -Strahlung wesentlich niedriger gehalten werden kann. <sup>36,7</sup>
- 1977 Guillerm findet eine Korrelation zwischen Schlagfrequenz und Transportgeschwindigkeit; er untersucht den Einfluß verschiedener Noxen. <sup>28</sup>

#### 4. Material und Methode

##### 4.1. Prinzip der Methode

Das Prinzip der von Andersen <sup>4</sup> beschriebenen Methode, mit Saccharin die Transportgeschwindigkeit der Flimmerepithels in der Nase zu messen, basiert auf folgender Überlegung: Deponiert man ein Saccharinpartikel im vorderen Abschnitt der Nasenhöhle, so wird dieses durch den Ciliartransport nach rückwärts auf das Gaumensegel und entweder direkt durch weiteren Ciliartransport oder durch den Schluckakt an die Rachenhinterwand gebracht; hier sitzen geschmacksempfindliche Sinneszellen, wobei nicht nur, wie man nach der bekannten Topographie der Geschmacksempfindung annehmen könnte, eine Wahrnehmung der Qualität "bitter" möglich ist, sondern auch "süß". Mißt man folglich die Zeit, die vom Augenblick des Auftragens des Saccharins bis zum Eintritt einer süßen Geschmacksempfindung vergeht, so hat man ein Maß für die Geschwindigkeit des Transports.

##### 4.2. Mögliche Fehlerquellen und ihre Ausschaltung

Eine Reihe von Gesichtspunkten müssen berücksichtigt werden, um eine Optimierung der Aussagekraft - vor allem über die zu vergleichenden Inhalationswirkungen - zu bekommen, vorausgesetzt der Saccharintest besitzt prinzipiell eine solche. Das bedeutet, man versucht dies

###### 1. durch die Versuchstechnik:

Um systematische Fehler und Streuung gering zu halten

###### 2. durch den Versuchsplan:

Diejenigen Größen, deren Einfluß untersucht werden soll, sind von anderen Größen möglichst unabhängig und zufällig verteilt vorzugeben (Randomisierung) oder, falls dies nicht möglich ist, wenigstens möglichst genau zu kontrollieren. Größen, deren Einfluß weniger interessiert, sind weitgehend konstant zu halten oder zu ran-

domisieren, wobei man dann auch diese Größen auf ihren eventuellen Einfluß untersuchen kann. Diese unter 2. angeführten Einflußgrößen gliedern sich in äußere und von der Versuchsperson abhängige.

#### 4.2.1. In der Versuchstechnik begründete Fehlerquellen

##### 4.2.1.1. Größe der Saccharinteilchen

Die Größe der Saccharinpartikel wird zweckmäßigerweise normiert, um einen Einfluß von dieser Seite <sup>12</sup> her auszuschalten. Kleine staubförmige Partikel gelangen durch Luftströmungen noch während des Applikationsvorganges leicht abseits der erwünschten Auftragstelle, große dagegen könnten die Cilien in ihrer Leistungsfähigkeit unnötig beanspruchen. <sup>44, 72</sup> Die hier und von den meisten Autoren gewählte Größe beträgt 0.25 bis 0.50 mm im Durchmesser. Ein solches Teilchen ist noch relativ gut sichtbar und doch von geringem Auflagegewicht.

##### 4.2.1.2. Zahl der zugleich aufzutragenden Partikel

Zur Frage, ob man nur ein Teilchen oder mehrere simultan auftragen soll, ist zunächst festzustellen, daß man mehrere Partikel entweder an einen Punkt oder aber nebeneinander gewissermaßen auf eine Startlinie setzen kann. Die zweite Möglichkeit ist technisch umständlich durchführbar, bei der ersten könnte ähnlich wie bei einem großen Teilchen eine stärkere Beanspruchung oder eine Stimulationswirkung <sup>44</sup> auftreten. In jedem Fall wird die Wahrscheinlichkeit, daß ein Partikel durch irgend einen Zufall "zu früh" ankommt, bei x Partikeln annähernd x mal so hoch wie bei einem; und nur das erste ankommende Teilchen wird ja mit Sicherheit registriert, die Ankunft des "Mittelfeldes" geht in der noch nachwir-

kenden Geschmacksempfindung praktisch unter. Freilich wäre es auch denkbar, daß das schnellste Teilchen das am besten interpretierbare Ergebnis liefert, wenn alle langsameren Teilchen auf Umwegen zum Ziel kommen. Das würde aber voraussetzen, daß es kaum Störfaktoren gibt, die zu einer zu kurzen Meßzeit führen. Aus den angeführten Gründen erscheint es doch sinnvoller, nur ein Partikel aufzutragen. Aus einem anderen Grund könnte man eventuell darauf verfallen, in beide Nasenöffnungen simultan ein Teilchen aufzutragen: Durch den alternierenden Schwellungszustand beider Nasenhälften, den sogenannten Nasenmuschelzyklus (vgl. 3.1.) wird eine Hälfte je nach Cyklusphase bei Wiederholungsversuchen belüftet und folglich mit unterschiedlichen Mengen des verabreichten Aerosols benetzt, ein Einfluß auf die Transportfunktion ist ebenfalls zu diskutieren. Durch Aufbringen von Saccharin in beide Nasenhälften wäre dieser Effekt wohl in einem gewissen Grade zu umgehen: die erste Süßempfindung ginge dann stets von der schneller transportierenden Nasenhälfte aus; in einem Zustand seitengleicher mittelgradiger Schwellung wären dann aber dennoch etwas langsamere Transportzeiten zu erwarten. Und - was diese Möglichkeit dann doch als wenig nützlich erscheinen läßt, ist die fast stets vorhandene anatomische Assymetrie beider Nasenhälften, die wohl bedingen dürfte, daß in den meisten Fällen die Seite mit dem direkteren Transportweg das Rennen macht. Eine andere Möglichkeit wäre eine - etwa röntgenologische<sup>48</sup> oder durch Messung der Strömungswiderstände in den Nasenhälften<sup>15</sup> vorzunehmende Kontrolle des Zyklus, wodurch man Versuche immer in gleichen Zyklusphasen macht. Dieses Verfahren erscheint allerdings recht aufwendig, abgesehen von der verabreichten Strahlenbelastung; denn die Periodik ist nicht so regelmäßig, daß sich genügend exakte Zyklusvorausberechnungen anstellen lassen.

#### 4.2.1.3. Auftragen des Saccharinpartikels

Für die Verwendung einer Pinzette ist ein Kristall von 0.25 bis 0.50 mm zu klein, um ein sicheres Ablegen auf der Schleimhaut zu gewährleisten. Deshalb wurde eine Knopfsonde verwendet mit halbkugeliger Spitze von 1 mm Durchmesser. Um den Saccharinkristall hierauf zu halten, ist ein kleiner Tropfen Flüssigkeit nötig, z. B. isotone NaCl-Lösung, und zwar wird dieser so klein wie möglich gehalten, um eine von ihm ausgehende Eigenwirkung weitgehend zu vermeiden. Das Befeuchten der Sonde bringt darüber hinaus den Vorteil, daß nach Ablegen des Partikels auf der Mucosa dieses bereits feucht ist und besser auf seiner Unterlage haftet, also von Luftströmungen oder Lageänderungen des Kopfes nicht so leicht verfrachtet wird. (Vgl. Abb. 1 S. 57)

Die unter Sicht vorgenommene Auftragung des Saccharinkorns benötigt die Zuhilfenahme einer Lichtquelle. Obwohl die Erwärmung der Schleimhaut durch eine Glühlampe unerheblich sein dürfte, wurde dennoch zur Vorsicht einer Kaltlichtlampe der Vorzug gegeben.

#### 4.2.1.4. Standardisierte Plazierung des Partikels

Eine standardisierte Plazierung des Geschmackstoffs ist deshalb von besonderer Bedeutung, weil im vorderen Abschnitt der Nasenhöhle eine langsamere Transportgeschwindigkeit als weiter pharynxwärts herrscht.<sup>54</sup> Wird nun bei zwei Versuchen an einer Person die Geschmackssubstanz an zwei bezüglich der Transportrichtung hintereinanderliegenden Stellen aufgetragen, so wird bei dem Versuch mit der pharynxnaheren Auftragstelle eine kürzere Transportzeit gemessen. Die Zeiten werden aber noch stärker differieren, als es dem Verhältnis der Weglängen entspricht. Deshalb ist es von Vorteil, wenn man bei Wiederholungsversuchen eine Stelle möglichst

exakt wiederfindet und -benützt, wozu sich der Nasenboden gut eignet, da er überall waagrecht und besser einsehbar ist als die Oberfläche der unteren Muschel; (letzte Stelle wählten Andersen <sup>4</sup> und Grossan <sup>23</sup>.) Falls irgendwelche anatomische Unregelmäßigkeiten wie kleine Schleimhauerhebungen vorhanden sind, kann man diese als Orientierungshilfe benützen. In der Mehrzahl der Fälle muß man sich jedoch damit helfen, daß man stets den gleichen Abstand zur Nasenspitze wählt. (Vgl. Abb. 2 S. 57) Natürlich wählt man zweckmäßigerweise bei einer Versuchsperson auch stets die selbe Nasenseite, da beide Nasenhälften selten ganz symmetrisch sind.

Eine andere Gefahr besteht im Auftragen des Geschmacksstoffes auf nicht transportierendes Plattenepithel, welches sich vornehmlich in der Gegend des Nasenvorhofs befindet. Die Auftragstelle muß also genügend weit hiervon entfernt liegen. Reicht bei einer Versuchsperson das Plattenepithel weit nach dorsal, was im Rahmen der physiologischen Schwankungsbreite vorkommen kann, so wird bei genügend standardisierter Plazierung bei allen Versuchen dieser Person ein Transporteffekt ausbleiben; das bedeutet, daß diese Versuchsperson dann eben als "Nichttransportierer" rangiert, was in Wirklichkeit zumindest für einen begrenzten Epithelabschnitt auch zutrifft. Auf jeden Fall verhindert eine standardisierte Plazierung weitgehend, daß bei einem Probanden abwechselnd Transport und Fehltransport vorkommen.

#### 2.1.5. Geschmackssubstanz

Zur Frage, welche Geschmackssubstanz verwendet werden soll, ist folgendes zu bedenken: Salzig und sauer scheiden als Geschmacksqualitäten aus; denn ein salziger Eindruck ist durch NaCl oder andere Salze hervorzurufen, welche das Milieu der Schleimhaut in Ionenzusammensetzung und Osmolarität verändern, ein saurer

Eindruck entsteht hingegen bei Erniedrigung des pH-Wertes. Von diesen Größen ist aber die Transportfunktion stark abhängig <sup>27,54</sup>. So ergibt sich für die engere Wahl das süße Saccharin oder das bittere Chinin; letzteres erwies sich in Vorversuchen als weniger geeignet, indem es aus unklaren Gründen dabei häufiger zum Fehlen eines Geschmackauftritts kam als bei Verwendung von Saccharin; somit bietet sich letzteres am ehesten an, zumal es auch Andersen <sup>4</sup>, Grossan <sup>23</sup> und Guillermin <sup>16</sup> zu diesem Zweck benützen.

#### 4.2.1.6. Schluckbewegung

Eine Schluckbewegung bewirkt unter Umständen mechanisch eine Irritation des Transports, wenn sich das Saccharin in der Gegend des Gaumensegels befindet. Außerdem kann sie die Substanz vom Velum in den Pharynx befördern, sodaß auch dann eine Geschmacksempfindung auftritt, falls sie aufgrund fehlender Geschmacksknospen auf dem Velum nicht zustandegekommen ist. Da sich ein Schlucken während des bis zu 30 min dauernden Versuches kaum willkürlich unterdrücken läßt, andererseits der Schluckakt vielleicht sogar für den Geschmackseintritt notwendig ist, bietet es sich an, die Versuchsperson alle 30 sec schlucken zu lassen <sup>16</sup>. So erhält man reproduzierbare Schluckintervalle und geht sicher, daß für den Fall einer Schluckabhängigkeit des Geschmackseintritts dieser maximal nur 30 sec nach Ankunft am Velumrand auftritt. Was die Irritation des Transports durch Schluckbewegungen betrifft, so dürfte diese gering sein, da die wechselnde Neigung des Gaumensegels keinen bedeutenden Einfluß auf den Transport ausübt. (Messerklinger beschreibt unbehinderten Schleimtransport sogar über senkrecht stehende Knochenlamellen hinweg <sup>55</sup>.)

#### 4.2.1.7. Atmen durch die Nase

Beim Atmen durch die Nase kann der entstehende Luftstrom die Geschmackssubstanz theoretisch vor- oder rückwärts

verfrachten. Zwar ist die Schleimhaut an sich und bei der beschriebenen Auftragetchnik auch das Partikel feucht, was durch Kohärenz eine gewisse Haftung gewährleistet. Sicherer läßt sich diese Gefahr jedoch mit einer Nasenklemme verhindern.

#### 4.2.1.8. Körperhaltung

Eine steile oder wechselnde Neigung des Transportweges, wie sie etwa bei Vor- und Zurückneigen des Kopfes möglich wäre, könnte einen störenden Einfluß ausüben; da dies aber während des Versuchsablaufs durch ruhiges aufrechtes Sitzen ohne weiteres zu vermeiden ist und der untere Nasengang dabei in waagrechte Stellung gebracht wird, stellt dies kein Problem dar. Aus ähnlichen Gründen empfiehlt sich auch ein Sprechverbot für die Versuchsdauer. Im übrigen spielt die Neigung eine eher geringe Rolle <sup>64</sup> (vgl. 4.2.1.6.)

#### 4.2.1.9. Schwemmeffekt

Um Einflüsse durch Hypersekretion bei leichter Erkältung sowie durch einen unphysiologisch starken Flüssigkeitsfilm <sup>16</sup> nach Inhalation zu vermeiden, welche evtl. das Partikel gleiten oder sich auflösen lassen könnten, mußten sich die Probanden kurz vor Versuchsbeginn schneuzen.

#### 4.2.2. Außere Versuchsbedingungen als Fehlerquellen

##### 4.2.2.1. Klimatische Bedingungen

Bekannt ist ein Einfluß der Temperatur auf den Schleimtransport, bezüglich der Luftfeuchtigkeit gibt es unterschiedliche Ansichten <sup>2,54,56</sup>. Vorsichtshalber wurden deshalb Raumtemperatur und Feuchte konstant gehalten: Durch eine Vollklimatisierung lagen die Temperatur stets bei 21°C und die relative Luftfeuchte bei 55 %.

##### 4.2.2.2. Tageszeit

Um tageszeitliche Einflüsse auszuschalten und die Versuche nicht zu rasch aufeinander folgen zu lassen - sie könnten sich gegenseitig durch Nachgeschmack oder einen Ermüdungseffekt stören - wurde pro Versuchsperson in der Regel nicht mehr als ein Versuch täglich durchgeführt, und zwar immer etwa zur gleichen Tageszeit.

##### 4.2.2.3. Wetterlage

Längerfristige Änderungen des Wetters und der Jahreszeit konnten naturgemäß bei Beschränkung auf einen Versuch pro Tag und bei größerer Versuchszahl an einem Probanden nicht ausgeschaltet werden.

##### 4.2.2.4. Inhalat: Menge, Qualität

Um bei Versuchen mit verschiedener Inhalation die jeweils verabreichte Menge möglichst konstant zu halten, wurde stets 5 min lang inhaliert. Dazu mußten die Versuchspersonen mit einer bestimmten Frequenz nach einem Metronom ein- und ausatmen. Zur Erzeugung des Aerosols wurde ein Ultraschallvernebler der Firma Heyer (Typ USE 69) benützt, der eine relativ konstante Tröpfchengröße mit einem Massen-Median-Durchmesser von etwa 2 µm erzeugt. Die Salzkonzentration war bei allen Inhalaten isoton.

#### 4.2.3. In den Versuchspersonen liegende Fehlerquellen

##### 4.2.3.1. Placebowirkung

Die Gefahr einer Placebowirkung bei Inhalation bestimmter Flüssigkeiten ist groß, weil der Meßwert nicht vom Experimentator objektiv festgestellt werden kann, sondern rein von der subjektiven Geschmacksempfindung der Versuchsperson abhängt. Leider ist nicht nur der Unterschied zwischen Versuchen mit und solchen ohne Inhalation den Versuchspersonen nicht zu verheimlichen; auch die verwendeten Inhalate unterscheiden sich deutlich in ihrem Geruch und Geschmack, sodaß es wenig nützt, wenn man den Probanden nicht sagt, was sie inhalieren. Von den drei verwendeten Inhalationslösungen besitzt nämlich NaCl-Lösung einen stark salzigen und KCl-Lösung einen eigentümlich faden Geschmack; Jodsole ist salzig und außerdem durch einen charakteristischen ranzigen Geruch ausgezeichnet.

Ob vom Versuchsablauf selbst eine Placebowirkung ausgeht, wurde untersucht, indem man der Versuchsperson nur scheinbar Saccharin in die Nase legte. Wenn unter diesen Umständen nach einiger Zeit ebenfalls eine süße Geschmacksempfindung auftrat, wurde dies als Placeboeffekt gewertet.

##### 4.2.3.2. Erkältung

Störende Einflüsse durch eine mit einer Rhinitis einhergehenden Erkältungskrankheit können nur dadurch ausgeschaltet werden, daß man bei Erkälteten keinen Versuch unternimmt. Bei schwereren Formen mit starker Sekretion oder Behinderung der Nasenatmung wurde so verfahren, bei leichteren wurde die Erkältung im Protokoll vermerkt.

#### 4.2.3.3. Rauchen

Rauchgewohnheiten können, vor allem wenn sie stark wechseln, wohl zu verschiedenen Ergebnissen führen 10, 24. Die Probanden wurden gebeten, wenn überhaupt, immer täglich gleich viel zu rauchen, sowie nicht kurz vor den Versuchen. Ob sie sich daran hielten, war natürlich nicht zu kontrollieren. Im übrigen war die Mehrzahl der Versuchspersonen (22 von 31) Nichtraucher.

#### 4.2.3.4. Sonstige Eigenschaften der Versuchspersonen

Um den Einfluß von einer Eigenschaft der Versuchsperson - z. B. ob und wieviel sie raucht - zu untersuchen, eignen sich am besten Probanden, die sich sonst in Größe, Gewicht, Geschlecht und Alter nicht unterscheiden. Da dies aus praktischen Gründen nicht realisierbar ist, und man ja auch gerne den Einfluß der anderen Eigenschaften untersuchen möchte, muß man die Bildung homogener Gruppen anstreben, also z. B. bei männlichen Probanden ein gleiches Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern wie bei weiblichen. Es war leider nicht möglich, für alle Variable diese homogene Gruppe annähernd zu bilden (vgl. Tab. S. 48). Um so wichtiger war es, die Versuche mit verschiedenen Inhalaten bzw. ohne Inhalation, gleichmäßig auf die Personen zu verteilen.

#### 4.3. Beschreibung der Versuche

Einige der unter 4.2. aufgeführten Gesichtspunkte zur Fehlerbekämpfung finden in dem durchforschten Schrifttum kaum Erwähnung, sodaß sie teilweise aus eigenen Überlegungen und Versuchserfahrungen hervorgegangen sind. Einige möglicherweise wichtige Vorkehrungen wurden deshalb erst nach Ablauf mehrerer Versuche eingeführt. Es ergeben sich daher fünf verschiedene Abschnitte, in denen die Versuche in zunehmendem Grad unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren vorgenommen wurden. Dies bietet nebenbei den Vorteil, daß man im Vergleich verschiedener Abschnitte die Notwendigkeit bzw. Wirksamkeit solcher Vorkehrungen beurteilen kann.

##### 4.3.1. Versuchspersonen

Es wurden insgesamt 172 Versuche an 31 Versuchspersonen durchgeführt. Bis auf eine mit allergischer Rhinitis waren alle Personen hinsichtlich der oberen Luftwege und auch sonst gesund, die meisten waren zwischen 17 und 23 Jahren alt. (siehe Tab. S. 50 )

Bei jeder Versuchsperson wurden im allgemeinen mehrere Versuche gemacht. Die Zahl der Versuche wurde durch die Verfügbarkeit der jeweiligen Person begrenzt. Eine Ausnahme bilden lediglich Versuchspersonen, die beim ersten Versuch innerhalb von 30 min nach Versuchsbeginn keine Geschmacksempfindung aufwiesen.<sup>16</sup> Es hat sich nämlich in Versuchen anderer Autoren<sup>2,16</sup> gezeigt, daß sich die Versuchspersonen bezüglich ihres Transportverhaltens in drei Gruppen einteilen lassen:

1. Personen mit durchschnittlich 0.8 cm/min Transportgeschwindigkeit, mit gleichmäßigem, zügigem Schleimtransport,
2. Personen mit durchschnittlich 0.3 cm/min Transportgeschwindigkeit, mit ruckartigem und ungleichmäßigem Schleimtransport,

3. Personen mit einer Transportgeschwindigkeit unter 0.3 cm/ min, meistens mit völligem Stillstand einhergehend. Dies entspricht bei einem geschätzten durchschnittlichen Transportweg von 7.5 cm einer Zeit von mehr als 25 min. Nach den Erfahrungen der genannten Autoren zu schließen, müßten solche Personen meist beim Saccharintest überhaupt keinen Geschmack verspüren, wenn er nicht spätestens circa 30 min nach Versuchsbeginn aufgetreten ist; dies hat sich bei den Versuchen auch weitgehend bestätigt, bis auf einige Ausnahmen, in denen die Probanden doch noch nach allerdings erheblich längerer Zeit, meistens Stunden, eine Süßempfindung hatten. Zufällige mechanische Störeinflüsse wie starke Atemstörung oder heftige Kopfbewegungen dürften hier nach Versuchsaufgabe noch eine Beförderung unabhängig von der Ciliartätigkeit bewirkt haben. Bei drei solchen zu dieser Gruppe 3. gehörigen Personen wurde der Versuch ein zweites Mal durchgeführt: In allen drei Fällen trat wiederum kein Geschmack auf. Diese Tatsache läßt es berechtigt erscheinen, solche Personen bereits nach dem ersten Versuch von weiteren auszuschließen.<sup>16</sup> Im Gegensatz hierzu wurden die Versuche fortgesetzt, wenn eine Versuchsperson nach einer Reihe von positiv ausgefallenen Versuchen einmal nichts schmeckte. Nachfolgende Versuche bestätigten in diesen Fällen fast immer, daß dies eine Ausnahme gewesen war.

#### 4.3.2. Versuchsplan

Die 172 Versuche gliedern sich in:

- 34 Versuche ohne vorherige Inhalation,
- 51 Versuche nach Inhalation von isotoner Kochsalzlösung,
- 54 Versuche nach Inhalation von isoton verdünnter Jodsole,
- 29 Versuche nach Inhalation von isotoner KCl Lösung
- 4 Kontrollversuche ohne Saccharinverwendung; hier wurde nur der auch sonst verwendete Flüssigkeitstropfen auf-

getragen, ohne daß die Versuchsperson vom Fehlen des Saccharins etwas wußte. (Siehe Tab. S. 47 )

Auf eine Messung der Transportstrecke wurde verzichtet; sie ist wegen der individuell variierenden und schwer genau zu lokalisierenden Grenze der geschmacksempfindlichen Areale im Rachenraum und der zusätzlichen Bedeutung des Speichelflusses, der Nasensekretion und des Schluckaktes, die zum eigentlichen Ciliartransport dazukommen, ohnehin problematisch. In etwa abschätzen läßt sich die Strecke, indem man mit einer Sonde die Entfernung von der Auftragstelle bis zur Rachenhinterwand bestimmt. <sup>23</sup>

Die Versuche, die insgesamt in einem Zeitraum vom 07.06.1977 bis zum 01.03.1978 stattfanden, verliefen bei unterschiedlichen Vorsichtsmaßnahmen, so daß sich fünf Versuchsabschnitte unterscheiden lassen:

1. Abschnitt = T1 vom 07.06.1977 bis zum 28.06.1977

Es fanden 21 Versuche an 14 Personen statt. Die gleiche Auftragstelle wiederzufinden wurde nur mittels Schätzung durch Augenmaß angestrebt. Größe und Zahl der gleichzeitig aufgetragenen Saccharinteilchen waren nicht genormt. Die Versuchspersonen mußten alle 30 sec schlucken und möglichst ruhig aufrecht sitzen. Pro Person wurde nicht mehr als ein Versuch täglich unternommen, er fand immer zur etwa gleichen Tageszeit und unter konstanten Klimabedingungen statt. Die Inhalationsdauer betrug 5 min, auf eine konstante Atemfrequenz während der Inhalationsdauer wurde geachtet.

2. Abschnitt = T2 vom 29.06.1977 bis zum 21.07.1977

Es fanden 52 Versuche an 19 Personen statt. Gegenüber T1 geändert: Verwendung von gesiebttem Saccharin mit einer Korngröße von 0.25 bis 0.50 mm.

3. Abschnitt = T3 vom 22.07.1977 bis zum 26.07.1977

Es fanden 13 Versuche an 8 Personen statt.

Gegenüber T2 geändert: Verwendung einer Nasenklemme während des Versuchs, d.h. Mundatmung.

4. Abschnitt = T4 vom 26.07.1977 bis zum 05.10.1977

Es fanden 22 Versuche an 8 Personen statt.

Gegenüber T3 geändert: Nur ein Saccharinkorn wurde pro Versuch aufgetragen. Mit Hilfe des Abstands Nasenspitze - Auftragstelle (siehe Abb. 2 S. 57) oder kleinen Schleimhauterhebungen o. ä., die vermerkt wurden, wurden die Möglichkeiten einer gleichbleibenden Plazierung verbessert. Nach Inhalationsverabreichung, d.h. vor dem Auftragen des Saccharins, mußten sich die Versuchspersonen schneuzen. Isotone KCl-Lösung wurde als weitere Vergleichssubstanz inhaliert. Die Anzahl der Versuche ohne Inhalation wurde reduziert.

5. Abschnitt = T5 vom 10.10.1977 bis zum 01.03.1978

Es fanden 64 Versuche an 8 Personen statt.

Gegenüber T4 geändert: Sprechverbot während des Versuchs. Zeitmessung auf halbe Minuten genau mit Stoppuhr. Vier Kontrollversuche ohne Saccharin zur Prüfung eines etwaigen Suggestionseffekts.

4.4. Charakterisierung der bei den Versuchen verwendeten Jodsole

Die in Endorf in Obb. im Jahr 1963 bei Bohrungen in 4250 m Tiefe gefundene Jodsole weist die in Tab. S.56 beschriebene Zusammensetzung auf (nach einer Untersuchung des Instituts für Wasserchemie und chemische Balneologie der Technischen Universität München). Der große Natriumchloridgehalt des Wassers rechtfertigt die Bezeichnung als Sole. Bemerkenswert ist besonders der starke Jodidgehalt der Quelle - sie gilt als eine der stärksten Jodquellen Europas - und das Vorhandensein organischer Säuren, welche normalerweise als ein Zeichen für bakterielle Kontamination eines Wassers gelten. Die Jodsole ist jedoch keimfrei. Diese organischen Säuren bewirken einen charakteristischen, etwa als ranzig bis aromatisch zu beschreibenden Geruch des Wassers. Ferner erscheint es optisch gelblich-trüb, was dadurch zustandekommt, daß in der Tiefe von 4000 m Stoffe unter sehr hohem Druck in Lösung sind, die dann unter atmosphärischem Druck ausfallen. Mehrfache Probeentnahmen der Sole haben gezeigt, daß ihre stoffliche Zusammensetzung weitgehend konstant ist.

Da der Mineralstoffgehalt mit 700 mval Gesamtionen etwa doppelt so viel wie derjenige isotoner NaCl-Lösung beträgt, wurde die Sole zur Inhalation auf die Hälfte mit Aqua dest. verdünnt. Um Keimfreiheit zu erreichen, wurde die verdünnte Sole ebenso wie die anderen Inhalationsflüssigkeiten 30 min lang bei 80°C erhitzt.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Verhalten der Geschmacksausfälle

Gemeint sind hiermit nicht irgendwelche Störungen des Geschmackssinnes - er war bei allen Versuchspersonen intakt - sondern das Ausbleiben einer Süßempfindung als Ausdruck eines Fehltransports des verabreichten Saccharins. Von allen 31 Versuchspersonen verspürten beim ersten Versuch 20 nach spätestens 30 min einen süßen Geschmack. Diese Probanden hatten nur bei 13 Folgeversuchen von insgesamt 154 einen Geschmacksausfall, wovon 7 Ausfälle auf eine einzige Versuchsperson fallen und die restlichen 6 auf 3. Die Geschmacksausfälle scheinen also fast ausschließlich von der Person und evtl. von bestimmten ihr eigenen Merkmalen abzuhängen, kaum aber von äußeren Umständen. (siehe Tab. S. 48 )

Teilt man die Versuchspersonen deshalb ein in solche mit mehr als 50% Geschmacksausfällen und solche, die darunterliegen, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

| Geschmacks-<br>ausfälle | Raucher | Nichtr. | männl. | weibl. | 175<br>cm | 175<br>cm | 75<br>kg |
|-------------------------|---------|---------|--------|--------|-----------|-----------|----------|
| 50%                     | 3       | 15      | 5      | 13     | 10        | 8         | 12       |
| 50%                     | 5       | 8       | 6      | 7      | 7         | 6         | 11       |
| $\chi^2$                | 1,87    |         | 1,11   |        | 0,01      |           | 1,       |

(Anm.: Zufällig sind alle männl. Probanden Nichtraucher, s. Tab. S. 48 )

Hierbei treten nirgends signifikante Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Personengruppen auf. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% müßte  $\chi^2$  mindestens 3.84 betragen; wegen der kleinen Zahl der Versuchspersonen ist ein solcher Wert allerdings auch kaum zu erwarten.

## 5.2. Verhalten der Transportzeiten

### 5.2.1. Verteilung der Meßwerte

Theoretisch sind neben anderen möglichen Verteilungsformen vor allem drei zu erwarten:

1. Die Zeiten sind normal verteilt, das Histogramm kommt einer Gaußschen Normalverteilungskurve nahe.
2. Die Geschwindigkeiten (abgesehen vom Einfluß unterschiedlicher Transportstrecken proportional den Kehrwerten der Transportzeiten) sind normal verteilt, der Häufigkeitsgipfel der Zeitverteilung liegt bei kleineren Werten als der Mittelwert.
3. Es existiert eine Mindesttransportzeit bzw. eine Höchstgeschwindigkeit. Die Kurve der Zeitverteilung ist asymmetrisch ähnlich wie bei 2.

Die tatsächlich erhaltene Verteilung der Meßzeiten entspricht etwa einer Normalverteilungskurve. (s. Tab. 4 S. 50 sowie Abb. 3 S.57)

Dabei ergeben sich als

|                                     |       |           |
|-------------------------------------|-------|-----------|
| Mittelwert:                         |       | 15.45 min |
| Standardabweichung:                 | $\pm$ | 6.33 min  |
| Standardabweichung des Mittelwerts: | $\pm$ | 0.53 min  |

### 5.2.2. Transportverhalten der einzelnen Versuchspersonen

Um zu untersuchen, ob die Transportzeiten der einzelnen Versuchspersonen gegenüber der Gesamtheit eine Eigencharakteristik aufweisen, eignet sich am besten eine Varianzanalyse.

#### Varianzanalyse zum Einfluß der Versuchsperson

|                                    | Summe der<br>Abweichungs-<br>quadrate | Freiheits-<br>grade | Mittel der<br>Abweichungs-<br>quadrate | F-<br>wert                                    | Signi-<br>fikanz |
|------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------|
| zwischen<br>Versuchs-<br>personen  | 2292,7                                | 17                  | 134,86                                 | 5,22                                          | 0,01             |
| innerhalb<br>Versuchs-<br>personen | 3227,3                                | 125                 | 25,82                                  |                                               |                  |
| Gesamt                             | 5520,0                                | 142                 |                                        | (Spalte 1 u. 2<br>Einheit: min <sup>2</sup> ) |                  |

Es ist also ein signifikanter Unterschied zwischen den durchschnittlichen Transportzeiten einzelner Versuchspersonen und der Gesamtheit nachweisbar (vgl. Lit. 3,16). Deshalb scheint es angebracht, zur statistischen Untersuchung von Einflüssen nicht versuchspersonenspezifische Merkmale die von Proband zu Proband verschiedenen Durchschnittszeiten zu berücksichtigen. Zu diesem Zweck kann man den Mittelwert jeder Versuchsperson gleich 100% setzen und alle bei ihr gemessenen Zeiten bezogen auf diesen Mittelwert angeben. In den folgenden Analysen wird also, wo es sinnvoll erscheint, neben den Absolutwerten (in min.) auch das Verhalten der personenspezifischen Relativwerte untersucht.

### 5.2.3. Einfluß versuchspersonenspezifischer Größen

Nichtraucher, weibliche, kleine und leichte Versuchspersonen weisen kürzere Transportzeiten auf, signifikant ist der Einfluß jedoch nur bei der Körpergröße: große Personen benötigen längere Transportzeiten, was sicher damit zu erklären ist, daß nicht nur die Nasenlänge sondern auch die des zurückzulegenden Weges im allgemeinen mit der Gesamtkörperlänge korrelieren dürfte. Eine auffällig größere Streuung der Werte gibt es bei schweren Personen gegenüber leichten. Bei erkälteten Probanden, soweit überhaupt Versuche mit ihnen gemacht wurden, ist die Streubreite nicht signifikant kleiner, der Mittelwert fast gleich dem bei nicht erkälteten.

|               | Mittelwert (min) | Standardabw. (min) | Versuche | p(t)  | p(F)  |
|---------------|------------------|--------------------|----------|-------|-------|
| Raucher       | 16,08            | $\pm$ 5,31         | 20       | 0,581 | 0,313 |
| Nichtr.       | 15,34            | 6,50               | 121      |       |       |
| männl.        | 16,03            | 6,83               | 53       | 0,410 | 0,289 |
| weibl.        | 15,09            | 6,03               | 88       |       |       |
| $\leq$ 175 cm | 14,31            | 5,58               | 79       | 0,019 | 0,067 |
| $>$ 175 cm    | 16,90            | 6,96               | 62       |       |       |
| $\leq$ 75 kg  | 14,60            | 5,52               | 74       | 0,100 | 0,042 |
| $>$ 75 kg     | 16,38            | 7,05               | 67       |       |       |
| erkältet      | 15,22            | 4,49               | 18       | 0,813 | 0,072 |
| nicht erk.    | 15,50            | 6,59               | 123      |       |       |

Ein möglicher Einfluß des Alters wurde weitgehend ausgeschaltet durch Verwendung von meist gleichaltrigen Versuchspersonen.

5.2.4.

Transportverhalten in verschiedenen Versuchsabschnitten

Zwischen den fünf Versuchsabschnitten ergeben sich, wenn man alle miteinander vergleicht, mehrere sigifikante Unterschiede bezüglich Mittelwert oder Standardabweichung; angewendet wurden der t- und F-Test. (Vgl. Abb. 1 S.53 sowie Tab. 1 S.51f.)

Tabelle 1): Absolutwerte (in min)

| Vergleich: |    | <u>T1</u> |      | <u>T2</u> |      | <u>T3</u> |      | <u>T4</u> |      | <u>T5</u> |      |
|------------|----|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
|            |    | SD        | M    | SD        | M    | SD        | M    | SD        | M    | SD        | M    |
| <u>T</u>   | n  | ± 5.5     | 12.7 | ± 7.3     | 17.4 | ± 8.4     | 10.7 | ± 4.6     | 13.5 | ± 4.3     | 16.3 |
| <u>T1</u>  | 13 |           |      | --        | ↑    | --        | --   | --        | --   | --        | --   |
| <u>T2</u>  | 42 |           |      |           |      | --        | ↓    | (↓)*      | ↓↓   | ↓↓        | --   |
| <u>T3</u>  | 11 |           |      |           |      |           |      | --        | --   | ↓↓        | --   |
| <u>T4</u>  | 20 |           |      |           |      |           |      |           |      | --        | ↑    |
| <u>T5</u>  | 55 |           |      |           |      |           |      |           |      |           |      |

\* p = 0.054

Tabelle 2): Relativwerte (in %)

| Vergleich: |    | <u>T1</u> |    | <u>T2</u> |     | <u>T3</u> |    | <u>T4</u> |    | <u>T5</u> |     |
|------------|----|-----------|----|-----------|-----|-----------|----|-----------|----|-----------|-----|
|            |    | SD        | M  | SD        | M   | SD        | M  | SD        | M  | SD        | M   |
| <u>T</u>   | n  | ± 31      | 81 | ± 40      | 112 | ± 35      | 96 | ± 25      | 88 | ± 26      | 101 |
| <u>T1</u>  | 13 |           |    | --        | ↑↑  | --        | -- | --        | -- | --        | ↑   |
| <u>T2</u>  | 42 |           |    |           |     | --        | -- | ↓         | ↓↓ | ↓↓        | --  |
| <u>T3</u>  | 11 |           |    |           |     |           |    | --        | -- | --        | --  |
| <u>T4</u>  | 20 |           |    |           |     |           |    |           |    | --        | --  |
| <u>T5</u>  | 55 |           |    |           |     |           |    |           |    |           |     |

Legende siehe umseiti

Legende:

Die Pfeile bedeuten das Verhältnis Spaltenwert zu Zeilenwert, also:

|           | <u>T1</u> |   | <u>T2</u> |   |
|-----------|-----------|---|-----------|---|
|           | SD        | M | SD        | M |
| <u>T1</u> |           |   | --        | ↑ |

.. bedeutet: der Mittelwert (M) von T2 ist signifikant größer als der von T1, die Standardabweichungen (SD) unterscheiden sich nicht auffällig.

↑↑ bzw. ↓↓ = Signifikanzniveau 0.01 Irrtumswahrscheinlichkeit  
 ↑ bzw. ↓ = " 0.05 "  
 -- = " 0.05 "

Direkt unter SD und M angegeben sind Standardabweichung und Mittelwert des jeweiligen Abschnitts T, unter n steht die Anzahl der Versuche.

Auffällig ist bei Betrachtung beider Tabellen, daß T4 und T5 beide eine geringere Streubreite der Werte aufweisen. Daß die Streuung in T1 und T3 gegenüber T4 und T5 nicht signifikant größer ist, liegt wahrscheinlich an der kleinen Versuchszahl in T1 und T3. Es ergibt sich jedenfalls der Eindruck, daß T1 bis einschließlich T3 stärker schwankende weil schlechter reproduzierbare Werte liefern als T4 bis T5, was auch einleuchtet, da in den beiden letzten Abschnitten neben anderen Maßnahmen zur Verbesserung der Methodik die - wohl entscheidend wichtige - standardisierte Saccharinauftragung durchgeführt wurde. Wie Tabelle 2 der vorigen Seite zeigt, ist die geringere Standardabweichung jedenfalls nicht auf die kleinere Zahl der verwendeten Versuchspersonen in T4 und T5 zurückzuführen.

### 5.2.5. Transportverhalten bei Verabreichung verschiedener Inhalate

Die mittleren Transportzeiten nach Verabreichung verschiedener Inhalate verhalten sich folgendermaßen (s. auch Ta S. 51f, sowie Abb. 2 S. 53 ):

|                                         |                    |
|-----------------------------------------|--------------------|
| ohne vorherige Inhalation:              | 17.8 min           |
| nach Inhalation von isotoner NaCl-Lsg.: | 15.8 min           |
| " " " "                                 | Jodsole : 13.7 min |

Nur die Transportzeiten ohne Inhalation und diejenigen nach Inhalation von Jodsole unterscheiden sich voneinander signifikant; ebenfalls ist die Streuung der Werte bei Jodsole signifikant kleiner als bei Nichtinhalation.

Verwendet man statt der Absolutzeiten versuchspersonenspezifische Relativwerte, also den Absolutwert dividiert durch den Mittelwert der jeweiligen Versuchsperson, so ergeben sich folgende Verhältnisse:

|                                         |                 |
|-----------------------------------------|-----------------|
| ohne vorherige Inhalation               | 112 %           |
| nach Inhalation von isotoner NaCl-Lsg.: | 103 %           |
| " " " "                                 | KCl -Lsg.: 97 % |
| " " " "                                 | Jodsole : 91 %  |

Bei dieser Betrachtungsweise unterscheidet sich Jodsole wiederum von der Nichtinhalation deutlich in ihrem Mittelwert, nicht jedoch in ihrem Streuungsverhalten. Die Mittelwertsunterschiede Jodsole / NaCl-Lösung rücken nahe an die 5 % -Signifikanzschränke, ohne jedoch tatsächlich statistisch auffällig zu werden.

Die Streuung der Meßwerte ist, wie bereits in 5.2.4. beschrieben, in den Abschnitten T4 und T5 geringer als in den vorhergehenden. Die Annahme, daß sie folglich auch genauere Ergebnisse liefern, läßt eine Untersuchung auf einen etwaigen Inhalationseinfluß nur unter Benützung der

Daten aus T4 und T5 sinnvoll erscheinen. Da in diesen beiden Abschnitten nur wenige Versuche ohne Inhalation gemacht wurden, kommt ein solcher Vergleich nur zwischen den drei verabreichten Inhalaten in Frage;

#### 5.2.6. Inhalatvergleich in den Abschnitten T4 und T5

Hierbei zeigt sich allein schon bei Betrachtung der Abb.1 S.55 , daß sich die Durchschnittszeiten der drei Inhalate nur unwesentlich voneinander unterscheiden, also ein Ergebnis, das übereinstimmt mit dem aus allen Versuchen gewonnenen. Anders verhält es sich mit den Streubreiten: Bei Inhalation von KCl-Lösung ist die Streuung auffallend größer als bei den anderen beiden Substanzen. In der Gesamtbetrachtung kommt dieser Sachverhalt aber deshalb nicht zum Ausdruck, weil KCl-Lösung nur in den beiden letzten Abschnitten inhaliert wurde, die wegen ihrer methodisch besseren Genauigkeit und damit geringeren Streuung diesen Unterschied wieder scheinbar ausgleichen.

#### 5.2.7. Äußere Einflüsse

Mögliche Einflüsse der Tageszeit wurden weitgehend ausgeschaltet aufgrund der Durchführung fast aller Versuche in den Abendstunden (s. Tab. 3, S.50 ). Infolgedessen wird eine Untersuchung des Einflusses dieser Größe auf den Transport hinfällig.

Ebenso verhält es sich mit klimatischen Einflüssen während und kurz vor dem Versuch, da die Versuche in einem voll klimatisierten Raum unter konstanten Temperatur- und Feuchtebedingungen abliefen.

Ein jahreszeitlicher Einfluß, der während der sich über neun Monate erstreckenden Versuche verschiedene Effekte ausüben könnte, wird teilweise durch die in den verschiedenen Versuchsabschnitten geänderten Bedingungen zur Präzisionsverbesserung überlagert und deshalb schwer beurteilbar. Hinzukommt, daß erst in den späteren Abschnitten KCl-Lösung hinzugenommen wurde und die Zahl der Versuche ohne Inhalation verringert wurde. (vgl. Tab S.50 )

#### 5.2.8. Blindversuche

Bei 2 Versuchspersonen wurden je 2 Blindversuche unternommen: Ohne Verwendung von Saccharin wurde nur mit der befeuchteten Sonde die Nasenschleimhaut berührt. Alles Übrige lief wie bei den anderen Versuchen ab, auch eine Jodsoleinhalation wurde verabreicht. Den beiden Versuchspersonen, die bereits 11 bzw. 16 reguläre Versuche hinter sich hatten, wurde also ein völlig normaler Versuchsablauf vorgespielt. In allen vier Fällen trat eine deutliche Geschmacksempfindung auf, und zwar nicht einmal nach einer längeren Zeitdauer als bei den vorangegangenen Versuchen. Man kann also nicht annehmen, daß ein Ausbleiben der Geschmacksempfindung nach der üblichen Zeit die Versuchspersonen erst in eine Erwartungsspannung versetzt hat, so daß sie schließlich nach längerem vergeblichem Warten glaubten, unbedingt etwas schmecken zu müssen. Erstaunlich ist auch, daß beide Versuchspersonen, nachträglich darüber befragt, angaben, der Geschmack sei, wie auch sonst meist, relativ plötzlich aufgetreten, nicht allmählich. Am ehesten scheint dieser überraschende Effekt durch das Entstehen eines konditionierten Reflexes erklärbar, d.h. nach einer gewissen Zahl von Versuchen genügen bereits alle übrigen Vorgänge des Versuchsablaufs, um quasi eine innere Uhr in Gang zu setzen, die nach einer bestimmten Zeit eine Geschmacksempfindung hervorruft. Eine absichtliche Falschaussage erscheint bei dem sonst gezeigten kooperativen Verhalten der beiden Personen eher als unwahrscheinlich.

#### Vergleich der gemessenen Zeiten

| Versuchspers. Nr. | Mittelwert | letzter Wert vor Blindv. | 1.Blindversuch | 2.Blindversuch |
|-------------------|------------|--------------------------|----------------|----------------|
| 2)                | 22.0       | 23.5                     | 20.0           | 24.0           |
| 3)                | 17.0       | 18.0                     | 17.5           | 16.5           |

## 6. Diskussion und Ausblicke

### 6.1. Bedeutung der Versuchsperson

#### 6.1.1. Bedeutung für das Zustandekommen des Geschmacks

Aus den vorliegenden Ergebnissen zeigt sich recht deutlich, daß das Auftreten eines Geschmacks überhaupt, als Zeichen für einen regelrechten Transport des Saccharins, vor allem von der verwendeten Versuchsperson abhängt, nur wenig dagegen von äußeren Faktoren (diese Aussage gilt natürlich nicht für Einflüsse von konstantgehaltenen Faktoren wie die Tageszeit, vgl. Tab. 2, 3 S. 50). Diese Tatsache findet ihre morphologische Erklärung wahrscheinlich in einem individuell etwas unterschiedlichen Verlauf der Sekretwege u. U. mit Wirbeln, aus denen das Partikel nicht mehr herausgelangt, sondern immer im Kreis transportiert wird o.ä.. Kleinere Epitheldefekte können von der Schleimschicht überbrückt werden, die von den pharynxnäheren Cilien über die Stelle hinübergezogen wird, größere funktionsgestörte Plaques könnten jedoch einen Stop verursachen<sup>54</sup>. Die größere Anzahl von Personen mit Geschmacksausfällen unter den Rauchern ist nicht signifikant, auch bei anderen Eigenschaften der Probanden ist kein Einfluß nachweisbar, möglicherweise auch deshalb, weil die Zahl der in Betracht kommenden Eigenschaften im Verhältnis zur Versuchspersonenzahl zu groß ist.

#### 6.1.2. Bedeutung für die Transportdauer

Die Varianzanalyse ergibt, daß die bei jeweils nur einer Versuchsperson gemessenen Zeiten sich deutlich von der Gesamtheit aller Werte unterscheiden. Ein signifikanter Einfluß versuchspersonenspezifischer Größen ist nur nachweisbar bei der Körpergröße, wohl weil sie mit der Länge des Transportweges korreliert. Die Tatsache der Versuchspersonenspezifität der Werte ist ein Hinweis auf eine gewisse Reproduzierbarkeit.

## 6.2. Aspekte der Methodik

Die geringere Streuung der Meßzeiten in den beiden Versuchsabschnitten T4 und T5 läßt annehmen, daß die ab T4 neu getroffenen Maßnahmen entweder allein entscheidend die Präzision der Methode verbesserten, oder daß zumindest die Änderungen danach, also in T5, hierfür entbehrlich waren. Eine anscheinend bessere Reproduzierbarkeit, aus der geringeren Streuung abgeleitet, könnte zwar auch durch die geringe Zahl der in T4/5 verwendeten Versuchspersonen vorgetäuscht werden; jedoch zeigt sich diese Streuungsabnahme auch bei einer Analyse der personenbezogenen Relativwerte. Hier können also interindividuelle Unterschiede und ihre Häufigkeit in den Abschnitten keine Rolle mehr spielen. Das Vorkommen der KCl-Inhalationen lediglich in T4/5 bei relativ wenigen Nichtinhalationen ist für die kleinere Streuung sicher nicht verantwortlich; denn ohne Inhalation ist die Streuung nicht signifikant höher, wohl zeigt sich dies jedoch bei KCl in T4/5.

So scheinen für eine genaue Versuchsdurchführung vor allem folgende Punkte von besonderer Bedeutung zu sein:

- Verwendung nur eines Saccharinkornes pro Versuch, nicht mehrere simultan
- evtl. vor Versuchsbeginn schneuzen lassen, vor allem nach Inhalation
- Aufbringen des Saccharins auf die selbe Schleimhautstelle durch Beibehaltung des gleichen Abstands von der Nasenspitze mit der beschriebenen Technik

Ein wichtiger Einwand gegen die Annahme einer Präzisionsverbesserung in T4/5 wäre, daß hier, im Gegensatz zu den früheren Abschnitten, keine neuen Versuchspersonen

sonen mehr hinzukamen, und die, welche bereits eine größere Zahl von Versuchen mitgemacht hätten, könnten ihre durchschnittliche Transportzeit quasi immer mehr eingeübt haben. Der Gedanke erweist sich nicht als abwegig, da der ganze Test ja letztlich auf der subjektiven Wahrnehmung der Probanden beruht und nicht auf einer objektiven Messung. Vor allem berechtigt die Tatsache, daß vier Blindversuche ohne Saccharin ebenfalls zu einer Süßempfindung führten, zur Skepsis. Nimmt man einmal an, die Ursache dafür sei ein durch die vorausgegangenen Versuche entstandener konditionierter Reflex, so wird man sicher als Verbesserungsvorschlag für spätere solche Versuche folgende Forderung akzeptieren müssen: Vor und nach jedem Versuch muß mindestens ein Blindversuch stattfinden, damit man sofort feststellen kann, wann dieser bedingte Reflex eingefahren ist; mindestens ein Blindversuch muß dazwischen deshalb durchgeführt werden, da, wenn man immer nur einen einzigen einfügt, die Versuchspersonen das regelmäßige Wechselspiel bald erkennen könnten.

Wenn der Saccharintest also eine Schwachstelle aufweist, so am ehesten die eben diskutierte; denn hierdurch wird natürlich die Möglichkeit einer Langzeitbeobachtung an einer Person erheblich begrenzt.

Sicher macht das Ergebnis dieser Blindversuche auch die Resultate der vorliegenden Arbeit fragwürdiger. Als ein diese Zweifel wenigstens zum Teil ausräumendes Gegenargument hierzu ist jedoch festzustellen: Falsche Ergebnisse, welche einen Einfluß gewisser Größen auf die zu messende Zeitdauer vortäuschen, entstehen durch Umstände, die der Versuchsperson einen beschleunigenden oder verlangsamenden Effekt suggerieren. Der bloße Versuchsablauf macht dies aber nicht, was sich auch zeigen läßt:

denn die Meßzeiten der Blindversuche liegen ja absolut im Rahmen der übrigen Werte (vgl. S. 35). Vielleicht läßt sich in späteren Versuchen noch zeigen, ob hierbei manche Menschen leichter konditionierbar sind als andere, ebenso, wie sie sich bezüglich des Transportverhaltens in Nichttransportierer und Transportierer einteilen lassen und im Fall, daß sie zur letzteren Gruppe gehören, auch jeweils ihre eigenen charakteristischen Meßzeiten aufweisen.

Von Interesse wäre es ferner, den Saccharintest bei einer größeren Zahl von Patienten mit Erkrankungen der oberen Luftwege durchzuführen und die Wirkung verschiedener Inhalate darauf zu prüfen. Möglicherweise zeigt sich hier eine deutlichere Wirkung als bei Gesunden; die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Personen waren ja, wenn man von interkurrenten banalen Schnupfen absieht, alle gesund bis auf eine mit Rhinitis allergica (V.P. Nr. 3 siehe S. 48 ). Sie hatte keine verlängerte Transportdauer, die Standardabweichung ist sogar eher gering; bei starken Beschwerden wurden allerdings keine Versuche durchgeführt.

### 6.3. Versuche ohne bzw. mit verschiedenen Inhalationen

Wenden wir uns nun, unbeschadet der besprochenen Vorbehalte gegenüber der Methodik, den Ergebnissen zu, die sich im Wirkungsvergleich der verschiedenen inhalierten bzw. nicht inhalierten Aerosole zeigen. Hier fällt zunächst die Tatsache auf, daß signifikante Unterschiede nur zwischen Nichtinhalation und Jodsole vorhanden sind, daß jedoch bei KCl-Lösung kein signifikanter Beschleunigungseffekt auftritt, obwohl ihr eine solche Wirkung allgemein zugesprochen wird <sup>22,39, 54,63</sup>. Freilich ist die Zahl der Versuche (ohne Geschmacksausfälle) bei KCl mit 24 gegenüber 46 Jodsoleinhalationen klein, was aber als alleinige Erklärung nicht befriedigt. Aus anderen Gründen ist vermutlich der Unterschied zwischen Nichtinhalation und NaCl-Lösung nicht signifikant, was die Ergebnisse von Guillerm <sup>24</sup> nicht zu bestätigen scheint: Der Grund mag darin liegen, daß Guillerm nicht, wie es bei unseren Versuchen geschah, einen hängenden Tropfen zum Auftragen des Saccharins benützt; durch einen solchen Tropfen gelangt aber in jedem Fall etwas Flüssigkeit auf die Schleimhaut, und zwar gerade dorthin, wo auch das zu transportierende Saccharin abgelegt wurde; freilich ist die Flüssigkeitsmenge klein (ca. 0.0002 ml). Bei Inhalation kann man nun zwar ohne eine hiervon ausgehende Wirkung erwarten zu müssen, einen Tropfen der Inhalationsflüssigkeit nehmen; bei Versuchen ohne Inhalation ist man jedoch auf isotone NaCl-Lösung angewiesen, da sie noch am ehestens wirkneutral zu sein scheint. Immerhin hat der Tropfen den Vorteil, daß ein lediglich durch die Befeuchtung und nicht durch den Mineralgehalt des Inhalats hervorgerufener Beschleunigungseffekt gegenüber Nichtinhalation weniger stark in Erscheinung tritt.

#### 6.4. Wirkung der KCl-Lösung, Diskussion

Die Tatsache, daß bei KCl-Inhalation die Streubreite der Transportzeiten auffällig hoch ist, daß KCl hingegen nicht den Transport signifikant zu beschleunigen scheint, bestätigt auf den ersten Blick nicht gerade die vielfach behauptete beschleunigende Wirkung dieser Substanz <sup>33,39,54,64</sup>. (Nach Hee und Guillermin <sup>27</sup> wirkt allerdings auch K-freie Lösung beschleunigend) Es ergibt sich jedoch der Verdacht, daß Kaliumionen kurzfristig das Flimmerepithel anregen, daß aber dafür nach einiger Zeit eine Art Erschöpfungszustand eintritt. Iravani <sup>33</sup> beobachtete in vitro bei mit Kalium angereicherter Krebslösung Beschleunigung; ebenso bei isotoner KCl-Lösung, hier kam es aber später zur Wirkungsumkehr und nach 70 min sogar zum Stillstand. So wären die kaum veränderten Zeiten gegenüber Nichtinhalation und die große Streuung erklärbar: Erreicht ein Saccharinkorn noch vor Beginn der hypothetischen Erschöpfungsphase sein Ziel, so resultiert eine sehr kurze Transportzeit. Ist es jedoch zum Zeitpunkt des Leistungsabfalls noch auf dem Weg, so benötigt es für die letzte Teilstrecke unverhältnismäßig viel Zeit. Die Streuung der Werte wird dadurch größer als bei einer gleichmäßigen Förderleistung des Epithels während der gesamten Transportdauer.

Es bleibt die Frage, warum es bei Jodsole keine Erschöpfungsphase zu geben scheint, denn sie weist deutlich kürzere Transportzeiten und eine besonders geringe Streubreite auf. Ohne daß dies eine endgültige Erklärung sein kann, ist hierzu folgendes zu bemerken:

KCl zeigte sowohl bei Iravani <sup>33</sup> in Krebslösung als auch bei Gray <sup>22</sup> bei gleichzeitiger Anwesenheit von Ca und Mg eine bessere und dauerhaftere Beschleunigungswirkung als reine KCl-Lösung. Anscheinend üben komplexe Ionengemische, wie sie in Bad Emser Sole <sup>5</sup>, den Gleich-

chenberger Quellen <sup>56</sup> und auch in Endorfer Jodsole vorkommen, einen besonders günstigen Einfluß aus. Reine KCl-Lösung wirkt wohl aus folgendem Grund möglicherweise anders:

Bekanntlich zeichnet sich jede Zelle des Organismus durch einen hohen K- und einen niedrigen Na-Gehalt aus; in der extrazellulären Flüssigkeit verhalten sich die Konzentrationen umgekehrt. Erregbare Zellen besitzen dazu die Fähigkeit, durch Änderung der Membranpermeabilität diesen Konzentrationsgradienten kurzfristig gering zu ändern, was zu einer Depolarisation und damit zu einer Erregung mit nachfolgender Refraktärphase führt. Die inhalierte KCl-Lösung dringt in die Gel- und Solschicht des Flimmerepithels ein, welche unter diesem Aspekt die Rolle der Extrazellulärflüssigkeit spielen. Es müßte also auch in diesem Fall zu einer Depolarisation der Zellen kommen, was nun möglicherweise ebenfalls zu einer Erregung der Zelle und einer Aktivitätssteigerung der Zilien führt. Die Zelle könnte sich gegen eine solche aufgezwungene und unphysiologische Betriebsamkeit nicht wehren. Letztere fände ihre zeitliche Begrenzung entweder in der Einwirkungsdauer des KCl oder in der Leistungsgrenze des Flimmerepithels bzw. dem entstehenden ATP-Mangel.

## 6.5. Diskussion der Jodsolewirkung

Die Versuche mit Jodsole zeigen eine geringere Streubreite als ohne Inhalation. Diese Tatsache zusammen mit dem Beschleunigungseffekt scheint ein Hinweis dafür zu sein, daß durch das Inhalat gewissermaßen langsame oder "schlechtere" Transporte beschleunigt werden, während relativ gute keine besondere Verbesserung mehr erfahren. Gerade dies wäre aber ein Grund, weshalb man die Jodsolewirkung bei Kranken untersuchen sollte, oder ihre Wirkung nach Inhalation irritierender Gase.

Von den Ionen, die in der auf isotone Salzkonzentration verdünnten Jodsole in größerer Konzentration vorkommen, sind wahrscheinlich folgende für die Wirkung verantwortlich:

### Anionen:

Jodid: Das Na-Salz wirkt nach Kochmann <sup>39</sup> 1%ig verlangsamen, unterhalb einer Konzentration von 0.1% jedoch beschleunigend mit einem Wirkungsmaximum bei 0.001%. Die Menge des in unserem Soleinhalat vorliegenden NaJ entspricht 0.003%, liegt also nahe bei der Optimalkonzentration. Kochmann machte seine Beobachtungen allerdings am Frosch. Gray <sup>22</sup> beschreibt bei Jodid einen beschleunigenden Effekt ohne nachfolgende Ermüdungsphase; Voraussetzung ist allerdings die Anwesenheit von Ca, Mg, und K.

Sulfat: Wirkt nach Gray <sup>22</sup> ähnlich wie Jodid. Kochmann <sup>39</sup> fand eine beschleunigende Wirkung von Natriumsulfat mit einem Wirkungsmaximum bei einer Verdünnung der isotonen Lösung auf 1:500; isotone Lösung dagegen verlangsamt. In isotoner Jodsole liegt Sulfat in einer Konzentration von 1:220 vor, was grob dem Optimum entspricht.

Bikarbonat: Hat für sich keine Wirkung, könnte aber durch seine Anwesenheit den pH der Sole mitstabilisieren, und zwar verhindert es vor allem einen saueren pH, der für die Ciliartätigkeit ungünstig ist <sup>24,54</sup>.

Kationen:

Calcium: Nach Kochmann beschleunigend.<sup>39</sup> Nach Iravani <sup>33</sup> ergibt Ca-freie Krebslösung schnelleren Cilienschlag. Nach Guillerm <sup>24</sup> erhöht Ca in einem Bereich von 7 bis 20 mval/l signifikant die Schlagfrequenz, die mit der Transportgeschwindigkeit gut korreliert <sup>24</sup>. Bei der angegebenen Verdünnung enthält Jodsole 6.3 mval/l, liegt also knapp außerhalb.

Kalium: Vielfach als stark beschleunigend beschrieben und zwar sowohl in isotoner Konzentration als auch in geringerer Menge als Zusatz in Krebslösung, hier Optimum bei 4-facher Anreicherung wahrscheinlich <sup>24</sup>, s. 6.4.

Magnesium: Beschleunigend,<sup>64</sup> nach Kochmann <sup>39</sup> nur bei sehr niedriger Konzentration (0.002%  $\text{MgCl}_2$ , entsprechend 0.04 mval/l Mg), die bei Jodsole nicht vorliegt (1,32 mval/l in der verwendeten Verdünnung). Zusammen mit Calcium und Kalium ist seine Anwesenheit für ungestörten und raschen Ciliartransport von Bedeutung, ohne sie kommt es zum Zellödem mit Cilienstillstand <sup>22</sup>.

Ammonium: Sekretmotorisch wirksam <sup>21</sup>. Ammoniumchlorid hat bei einer Konzentration von  $10^{-5}$  g/ml sein Wirkmaximum <sup>33</sup>.

## 7. Zusammenfassung

### 7.1. Material und Methode

Bei 31 Versuchspersonen wurde, meist wiederholt, mit in der Nase aufgetragenem Saccharin die Zeit bis zu seiner Ankunft im Pharynx gemessen. Ein Drittel der Personen wies keinen Transport des Saccharins auf, die anderen Personen zeigten deutlich eine individuelle Transportcharakteristik, so daß sich einerseits die Personen in Transportierer und Nichttransportierer einteilen lassen, wie sich durch wiederholte Versuche zeigte, andererseits jede Person ihre eigene Transportzeit und Streuung der Werte besitzt. Die Methodik wurde im Hinblick auf mögliche Fehlerquellen diskutiert und untersucht. Dabei war festzustellen, daß es besonders auf die standardisierte Plazierung des Saccharins auf der Schleimhaut ankommt. Vier positiv ausgefallene Blindversuche ohne Saccharin nach einer Reihe von regulären Versuchen sind ein Zeichen für die Möglichkeit der Ausbildung eines bedingten Reflexes.

### 7.2. Inhalateinfluß, äußere und personenabhängige Einflüsse

Der Einfluß von isotoner NaCl-, KCl- und Jodsolelösung als Inhalat wurde untersucht. Jodsole bewirkt gegenüber Versuchen ohne Inhalation signifikant rascheren Transport und eine geringere Streubreite der Meßwerte - wohl ein Hinweis auf einen normalisierenden Effekt bei zu langsamer Tätigkeit. Die bei KCl-Inhalation gemessenen Werte weisen eine deutlich erhöhte Streuung im Vergleich zu den übrigen auf. Die Zeiten bei NaCl- und KCl-Inhalation sind jedoch nicht signifikant kürzer als ohne Inhalation. Auch im Streuverhalten ergeben sich sonst keine Auffälligkeiten. Ein Einfluß von leichtem Schnupfen - schwere Fälle wurden von den Versuchen ausgenommen - war nicht nachweisbar. Obwohl sowohl die Tatsache, ob überhaupt ein Transport vonstatten geht, als auch die Transportzeit selbst von der jeweiligen Person abhängt, konnte außer der Körpergröße keine sonstige Eigenschaft wie Gewicht, Geschlecht, Rauchverhalten etc. als hierfür verantwortlicher Faktor isoliert werden. Verschiedene klimatische, jahres- und tageszeitliche Einflüsse wurden

Legende :

o = ohne vorherige Inhalation  
Na = nach Inhalation mit NaCl  
K = " " " KCl  
j = " " " Jod

Gemessene Zeiten in min.

Da- Versuchsperson Nr

[illegible]

(Fortsetzung siehe S. 47)

Tabelle von S. 46, Fortsetzung

Versuchsperson Nr

Versuchsperson Nr 01.02.03.04.05.06.07.08.09.10.11.12.13.14.15.16.17.18.19.20.21.22.23.24ff

13.5  
K  
28  
K

29  
K

11  
K

— —  
K

24 - -  
K K

7  
K

15  
Na

17  
K

17.9  
j

14.5. ---  
K: K K

18.5

18.5  
Na

17.5 26.5

16  
K

135  
Na  
155

16  
Na  
9.5  
K  
8.

17

Na

14 18,5

15. 14,5  
M M

K K  
AE.5 15

15.5 16.5

17 14  
Na K

43.  
No

AL

1-2-

$$\begin{array}{r} 155 \\ j \\ 17 \\ Na \\ \hline K \end{array}$$

19  
Na  
19.5  
K

15 J  
17 Na  
12 K  
19.5 Na  
12 K  
15  
13 J  
K

48

24  
Na  
23.5  
K

|    |      |
|----|------|
| 20 | 17.5 |
|----|------|

22. 16.5

Daten der einzelnen Versuchspersonen

| Versuchs-<br>person | Alter | Größe | Gewicht | männl./<br>weibl. | Raucher/<br>Nichttr. | mittlere<br>Transport-<br>dauer (min.) | Standard-<br>abw. | Versuche        | Geschmack<br>aufgetr.<br>+/-0 |
|---------------------|-------|-------|---------|-------------------|----------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------|-------------------------------|
| 01                  | 30    | 175   | 75      | w                 | N                    | 10,0                                   | 5,20              | 5               | 5/0                           |
| 02                  | 18    | 187   | 73      | w                 | N                    | 22,0                                   | 5,58              | 11 <sup>x</sup> | 9 <sup>x</sup> /2             |
| 03                  | 18    | 169   | 65      | w                 | N                    | 17,0                                   | 2,65              | 16 <sup>x</sup> | 16 <sup>x</sup> /0            |
| 04                  | 19    | 167   | 64      | w                 | N                    | 11,2                                   | 4,37              | 6               | 6/0                           |
| 05                  | 18    | 169   | 58      | w                 | N                    | 17,7                                   | 6,55              | 6               | 6/0                           |
| 06                  | 20    | 170   | 61      | w                 | N                    | 12,3                                   | 6,90              | 3               | 3/0                           |
| 07                  | 23    | 167   | 56      | w                 | N                    | 5,5                                    | 2,04              | 2               | 2/0                           |
| 08                  | 18    | 160   | 51      | w                 | N                    | 12,7                                   | 3,83              | 17              | 17/0                          |
| 09                  | 16    | 170   | 54      | w                 | N                    | 14,5                                   | 13,00             | 3               | 3/0                           |
| 10                  | 19    | 169   | 60      | w                 | R                    | 8,5                                    | 4,90              | 2               | 2/0                           |
| 11                  | 19    | 165   | 55      | w                 | R                    | 21,0                                   | 8,40              | 4               | 2/2                           |
| 12                  | 18    | 167   | 58      | w                 | R                    | 17,2                                   | 3,12              | 15              | 15/0                          |
| 13                  | 17    | 183   | 76      | m                 | N                    | 17,9                                   | 4,45              | 24              | 22/2                          |
| 14                  | 17    | 183   | 80      | m                 | N                    | 19,8                                   | 6,43              | 13              | 6/7                           |
| 15                  | 17    | 191   | 81      | m                 | N                    | 11,8                                   | 6,00              | 14              | 14/0                          |
| 16                  | 21    | 178   | 68      | m                 | N                    | 1,5                                    | 0,62              | 2               | 2/0                           |
| 17                  | 23    | 183   | 85      | m                 | N                    | 16,7                                   | 6,50              | 3               | 3/0                           |
| 18                  | 28    | 181   | 76      | m                 | N                    | 19,7                                   | 7,90              | 6               | 6/0                           |
| 19                  | 21    | 156   | 47      | w                 | N                    |                                        |                   | 2               | 0/2                           |
| 20                  | 23    | 180   | 67      | m                 | N                    |                                        |                   | 2               | 0/2                           |
| 21                  | 21    | 170   | 59      | w                 | N                    |                                        |                   | 2               | 0/2                           |
| 22                  | 31    | 168   | 56      | w                 | R                    | 5,0                                    |                   | 1               | 1/0                           |
| 23                  | 30    | 175   | 64      | w                 | N                    | 7,0                                    |                   | 1               | 1/0                           |

x=hinzu kommen z  
Blindversuche  
ne Saccharin

(Fortsetzung siehe Tabelle S.49)

Tabelle von S.48, Fortsetzung

| Versuchs-<br>person | Alter | Größe | Gewicht | männl./<br>weibl. | Raucher/<br>Nichttr. | Mittel | Standard-<br>abw. | Versuche | + Geschmack<br>+ /ø aufgetr. |
|---------------------|-------|-------|---------|-------------------|----------------------|--------|-------------------|----------|------------------------------|
| 24                  | 37    | 167   | 63      | w                 | N                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 25                  | 20    | 169   | 60      | w                 | R                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 26                  | 18    | 174   | 70      | m                 | N                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 27                  | 29    | 175   | 73      | m                 | R                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 28                  | 18    | 165   | 55      | m                 | R                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 29                  | 19    | 166   | 58      | m                 | N                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 30                  | 28    | 184   | 68      | m                 | N                    |        |                   | 1        | 0/1                          |
| 31                  | 17    | 197   | 83      | m                 | N                    |        |                   | 1        | 0/1                          |

Statistische Verteilung der Versuche

1) Zahl der Versuche mit verschiedenen Inhalaten in den einzelnen Abschnitten

|               | <u>ohne Inhal.</u> | <u>NaCl-Lsg.</u> | <u>KCl-Lsg.</u> | <u>Jod-Sole</u> | <u>Gesamt</u> |
|---------------|--------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| <u>T1</u>     | 6                  | 8                | 0               | 7               | 21            |
| <u>T2</u>     | 19                 | 14               | 0               | 19              | 52            |
| <u>T3</u>     | 5                  | 2                | 0               | 6               | 13            |
| <u>T4</u>     | 0                  | 11               | 4               | 7               | 22            |
| <u>T5</u>     | 4                  | 16               | 25              | 15+4            | 64            |
| <u>Gesamt</u> | 34                 | 51               | 29              | 54+4            | 172           |

2) Altersverteilung

|                 |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
|-----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| <u>Alter</u>    | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | .. | 3 |
| (Jahre)         |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |
| <u>Personen</u> |    | 1  | 4  | 7  | 4  | 2  | 3  |    | 3  |    |    |    |    |    | 2  | 1  | 2  | 1  |   |
| <u>Versuche</u> |    | 3  | 52 | 67 | 11 | 4  | 6  |    | 9  |    |    |    |    |    | 7  | 1  | 6  | 1  |   |

3) Uhrzeit zu Versuchsbeginn

|                             |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------------------------|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| <u>Uhr-</u><br><u>zeit</u>  | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 |
| <u>Ver-</u><br><u>suche</u> | 2 |    | 1  |    | 1  | 2  |    | 4  | 50 | 73 | 21 | 19 | 3  |    |

4) Verteilung der Transportdauer

|                                 |         |         |         |         |         |         |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <u>Transp.-</u><br><u>dauer</u> | 0.5-5.0 | 5.5-10. | 10.5-15 | 15.5-20 | 20.5-25 | 25.5-30 |
| (min.)                          |         |         |         |         |         |         |
| <u>Ver-</u><br><u>suche</u>     | 9       | 22      | 40      | 46+3    | 11+1    | 13      |

Statistische Ergebnisse - Absolutwerte

1. Transportzeiten bei verschiedenen Versuchsabschnitten  
(Absolutwerte)

| Mittel | Stand.<br>abw. | Ver-<br>suche | <u>Abschn.</u> | <u>T1</u>   | <u>T2</u> | <u>T3</u> | <u>T4</u> | <u>T5</u> |
|--------|----------------|---------------|----------------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 12,69  | 5,52           | 13            | <u>T1</u>      | --          | 0,03      | 0,46      | 0,76      | 0,06      |
| 17,36  | 7,30           | 42            | <u>T2</u>      | 0,30        |           | 0,03      | 0,02      | 0,40      |
| 10,73  | 8,37           | 11            | <u>T3</u>      | 0,18        | 0,51      | --        | 0,33      | 0,06      |
| 13,53  | 4,62           | 20            | <u>T4</u>      | 0,58        | 0,05      | 0,04      | --        | 0,03      |
| 16,28  | 4,33           | 55            | <u>T5</u>      | 0,23        | 0,00      | 0,00      | 0,53      | --        |
|        |                |               |                | $\alpha(F)$ |           |           |           |           |

2. Transportzeiten in Abhängigkeit von den Applikations-  
arten (Absolutwerte)

| Mittel | Stand.<br>abw. | Ver-<br>suche | <u>Inhalat</u> | ohne<br>Inhal. | NaCl-<br>Lsg. | KCl-<br>Lsg. | Jod-<br>sole |      |
|--------|----------------|---------------|----------------|----------------|---------------|--------------|--------------|------|
| 17,78  | 7,32           | 25            | ohne Inhal.    | --             | 0,27          | 0,26         | 0,02         | ↑    |
| 15,83  | 6,55           | 46            | NaCl-Lsg.      | 0,51           | --            | 0,87         | 0,09         | t(s) |
| 15,56  | 6,27           | 24            | KCl-Lsg.       | 0,46           | 0,84          | --           | 0,23         | ↓    |
| 13,74  | 5,20           | 46            | Jod-Sole       | 0,05           | 0,12          | 0,28         | --           |      |
|        |                |               |                | $\alpha(F)$    |               |              |              |      |

(Mittel- und Standardabweichung in min)

Legende:

Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $t(s)$  für nicht zufällige Unterschiede der Mittelwerte bei den verschiedenen Versuchsabschnitten T bzw. Inhalaten im Vergleich untereinander steht  $t(s)$  = rechts oberhalb der Diagonale, die Irrtumswahrscheinlichkeit für entsprechende Unterschiede in der Standardabweichung,  $\alpha(F)$  = links unterhalb.

Statistische Ergebnisse - Relativwerte

1. Relativwerte der Transportzeiten bei verschiedenen Versuchsabschnitten

| Mittel | Stand. abw. | Versuche | Abschn. | T1                                                  | T2   | T3   | T4   | T5   |
|--------|-------------|----------|---------|-----------------------------------------------------|------|------|------|------|
| 80,7   | 30,7        | 13       | T1      | --                                                  | 0,01 | 0,27 | 0,50 | 0,04 |
| 111,7  | 39,8        | 42       | T2      | 0,34                                                | --   | 0,21 | 0,01 | 0,13 |
| 96,0   | 34,7        | 11       | T3      | 0,68                                                | 0,67 | --   | 0,49 | 0,67 |
| 87,7   | 24,9        | 20       | T4      | 0,93                                                | 0,03 | 0,20 | --   | 0,05 |
| 100,8  | 25,6        | 55       | T5      | 0,35                                                | 0,00 | 0,15 | 0,93 | --   |
|        |             |          |         | $\longleftrightarrow \alpha(F) \longleftrightarrow$ |      |      |      |      |

2. Relativwerte der Transportzeiten in Abhängigkeit von den Applikationsarten

| Mittel | Stand. abw. | Versuche | Inhalat     | ohne Inhal.                                         | NaCl-Lsg. | KCl-Lsg. | Jod-Sole |
|--------|-------------|----------|-------------|-----------------------------------------------------|-----------|----------|----------|
| 112,4  | 35,2        | 25       | ohne Inhal. | --                                                  | 0,32      | 0,13     | 0,01     |
| 103,3  | 33,9        | 46       | NaCl-Lsg.   | 0,55                                                | --        | 0,48     | 0,06     |
| 97,2   | 34,0        | 24       | KCl-Lsg.    | 0,86                                                | 0,96      | --       | 0,47     |
| 91,3   | 27,1        | 46       | Jod-Sole    | 0,13                                                | 0,14      | 0,19     | --       |
|        |             |          |             | $\longleftrightarrow \alpha(F) \longleftrightarrow$ |           |          |          |

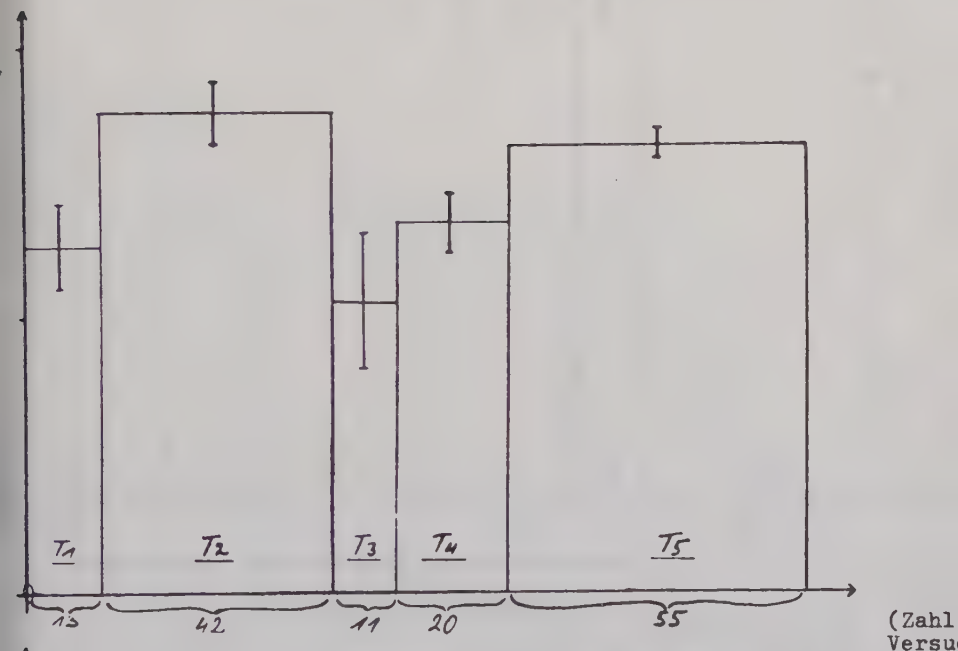
(Mittel und Stand.abw. in %!)

Legende:

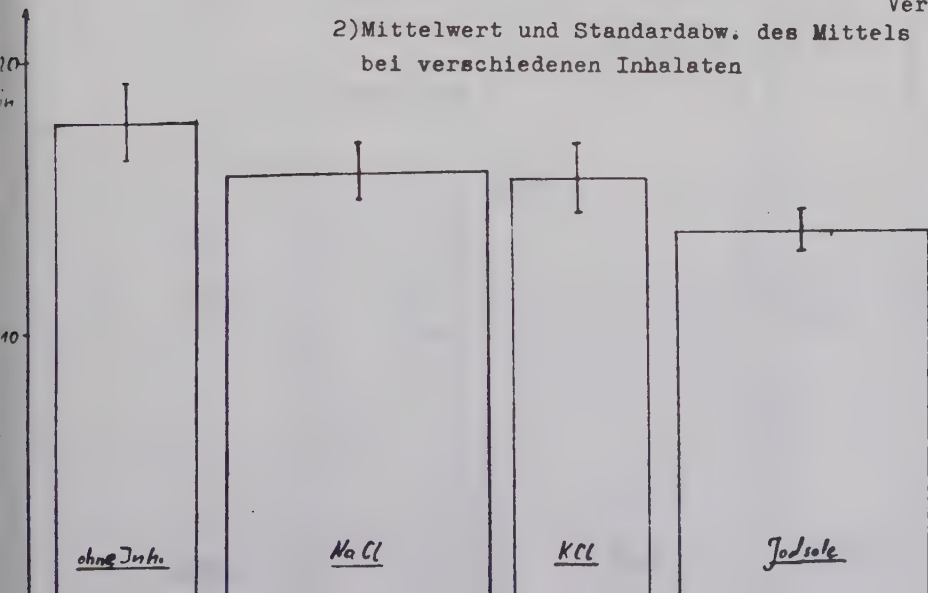
Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $t(s)$  für nicht zufällige Unterschiede der Mittelwerte bei den verschiedenen Versuchsabschnitten T bzw. Inhalaten im Vergleich untereinander steht  $t(s)$  = rechts oberhalb der Diagonale, die Irrtumswahrscheinlichkeit für entsprechende Unterschiede in der Standardabweichung,  $\alpha(F)$  = links unterhalb.

Graphisch: Statistische Ergebnisse - Absolutwerte

1) Mittelwert und Standardabw. des Mittels  
in verschiedenen Versuchsabschnitten

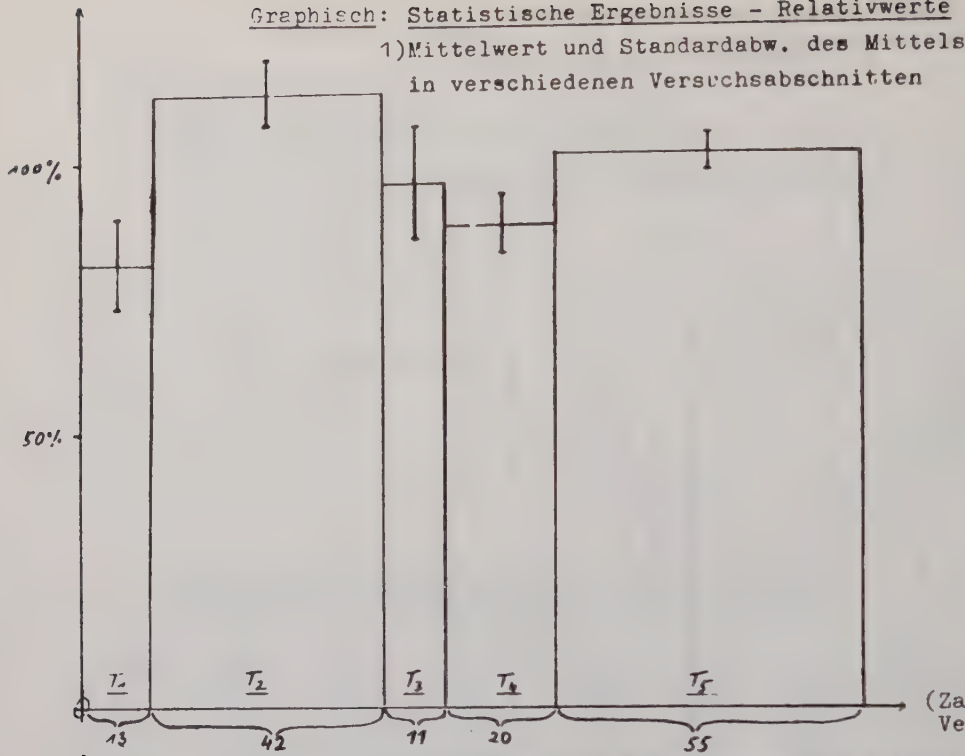


2) Mittelwert und Standardabw. des Mittels  
bei verschiedenen Inhalaten

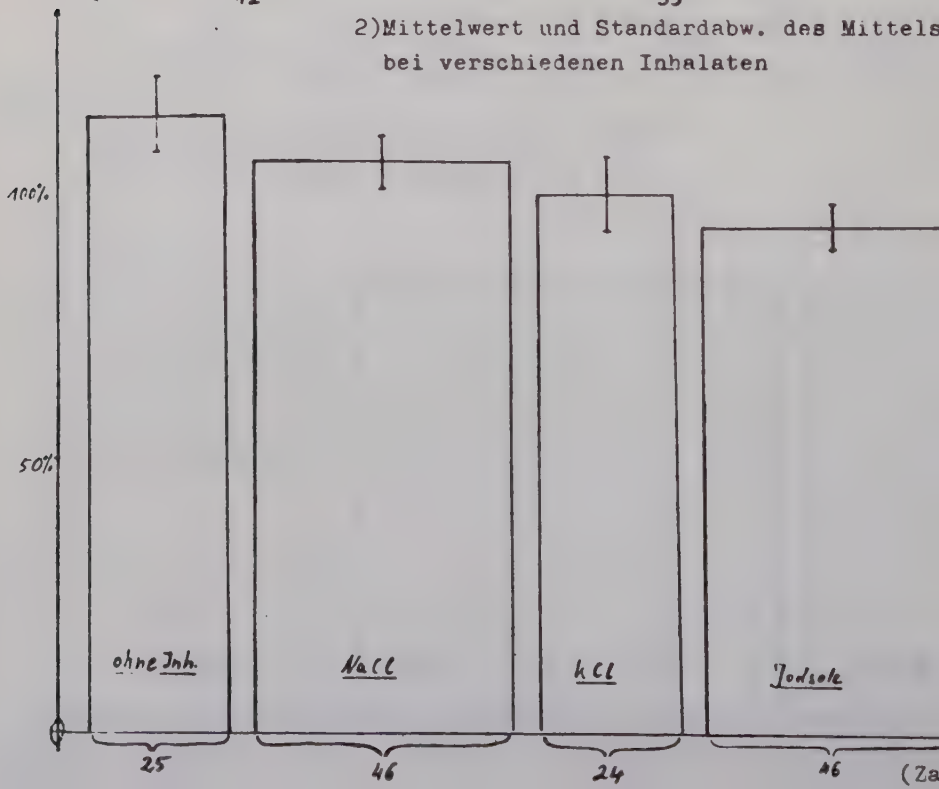


Graphisch: Statistische Ergebnisse - Relativwerte

1) Mittelwert und Standardabw. des Mittels  
in verschiedenen Versuchsabschnitten

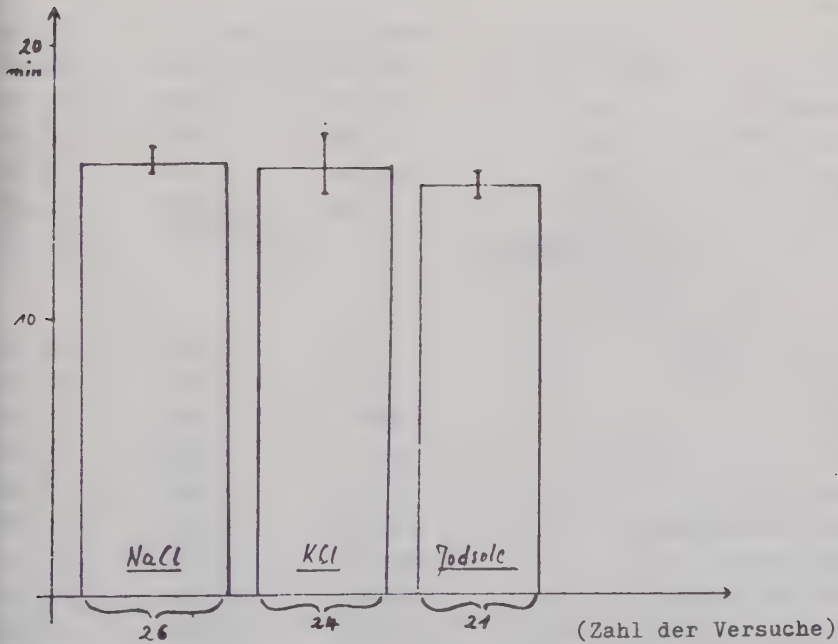


2) Mittelwert und Standardabw. des Mittels  
bei verschiedenen Inhalaten



Statistische Ergebnisse in T4-T5, Absolutwerte

1) Graphisch: Mittel und Standardabw. des Mittels



2) in Zahlenwerten:

|           | Mittel | Stand.-<br>abw. | Ver-<br>suche |
|-----------|--------|-----------------|---------------|
| NaCl-Lsg. | 15.7   | 2.46            | 26            |
| KCl-Lsg.  | 15.5   | 5.56            | 24            |
| Jodsole   | 14.9   | 2.18            | 21            |

(Mittelwert und Standardabweichung in min)

Analyse der Enderfer Jod-Sole

In einem Kilogramm des Wassers sind enthalten:

|                                     | <u>Milligramm</u><br><u>mg</u> | <u>Millival</u><br><u>mval</u> | <u>Millival</u><br><u>mval-%</u> |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| <u>Kationen:</u>                    |                                |                                |                                  |
| Natrium( $\text{Na}^+$ ) .....      | 7568,99                        | 329,233                        | 94,11                            |
| Kalium( $\text{K}^+$ ) .....        | 74,50                          | 1,905                          | 0,54                             |
| Ammonium( $\text{NH}_4^+$ ) .....   | 58,39                          | 3,237                          | 0,93                             |
| Magnesium( $\text{Mg}^{2+}$ ) ..... | 32,03                          | 2,635                          | 0,75                             |
| Calcium( $\text{Ca}^{2+}$ ) .....   | 254,19                         | 12,684                         | 3,63                             |
| Eisen( $\text{Fe}^{2+}$ ) .....     | 4,12                           | 0,148                          | 0,04                             |
| <u>Summe:</u>                       |                                | 349,842                        | 100,00                           |

|                                                                  |          |         |        |
|------------------------------------------------------------------|----------|---------|--------|
| <u>Anionen:</u>                                                  |          |         |        |
| Fluorid( $\text{F}^-$ ) .....                                    | 2,81     | 0,148   | 0,04   |
| Chlorid( $\text{Cl}^-$ ) .....                                   | 8710,14  | 245,681 | 70,18  |
| Bromid( $\text{Br}^-$ ) .....                                    | 126,00   | 1,577   | 0,45   |
| Jodid( $\text{J}^-$ ) .....                                      | 50,18    | 0,395   | 0,11   |
| Sulfat( $\text{SO}_4^{2-}$ ) .....                               | 77,20    | 1,607   | 0,46   |
| Hydrogencarbonat( $\text{HCO}_3^-$ ) .....                       | 408,68   | 6,698   | 1,91   |
| Acetat( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) .....                        | 4719,23  | 79,930  | 22,83  |
| Propionat( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}^-$ ) .....          | 857,87   | 11,740  | 3,35   |
| Butyrat( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-$ ) ..... | 202,92   | 2,330   | 0,67   |
| <u>Summe:</u>                                                    | 23147,25 | 350,106 | 100,00 |

|                                                                            |          | <u>Millimol</u><br><u>mmol</u> |
|----------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------|
| <u>Undissoziierte Stoffe:</u>                                              |          |                                |
| Borsäure(meta)( $\text{HBO}_2$ ) .....                                     | 280,00   | 6,39                           |
| Buttersäure( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) ...          | 254,61   | 2,89                           |
| Valeriansäure( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ ) | 60,00    | 0,59                           |
| <u>Summe:</u>                                                              | 23741,86 |                                |

|                                                   |           |                                      |
|---------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| <u>Gasförmige Stoffe:</u>                         |           |                                      |
| Freies Kohlendioxid( $\text{CO}_2$ ) .....        | 174,51    | 3,965 = 88,27 ml<br>0°C und 760 Torr |
| Schwefelwasserstoff( $\text{H}_2\text{S}$ ) ..... | 0,006     |                                      |
| <u>Summe:</u>                                     | 23916,376 |                                      |

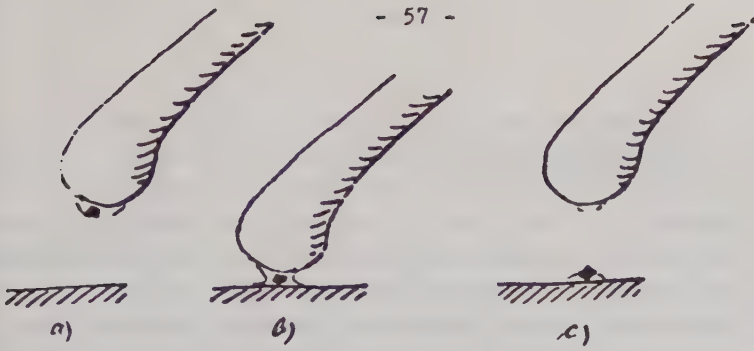


Abb. 1

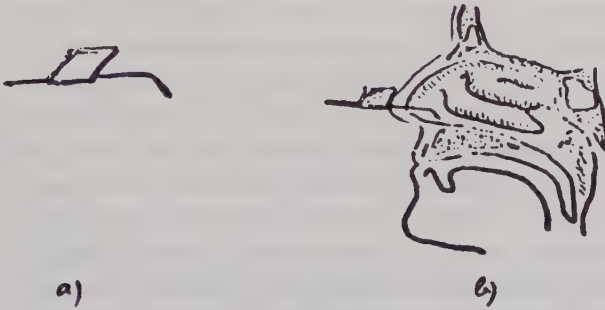


Abb. 2

Abb. 1,2: Skizze zur Saccharinauftragetechnik

Abb. 3: Histogramm der Messzeiten

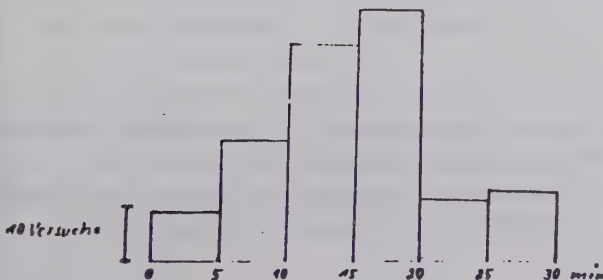


Abb. 3

9. Literaturverzeichnis

- 1.) Andersen I., Lundquist G., Proctor D.: Human nasal mucosal function in a controlled climate, Arch. Envir. Health 23:408, 1971
- 2.) Andersen I. et al.: Human nasal mucosal function under four controlled humidities. Amer. Rev. of Respir. Disease 106:438, 1972
- 3.) Andersen I. et al.: Nasal clearance in monozygotic twins. Amer. Rev. of Respir. Disease 110:301, 1974
- 4.) Andersen I. et al.: A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. Arch. Envir. Health 29:290 1974
- 5.) Badre R., Dirnagl K.: Untersuchungen über die Wirkung von Bad Emser Quellprodukten auf das Flimmerepithel. Zeitschr. f. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 17:40, 1970
- 6.) Bauer T., Beck O.: Atlas der Histopathologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen. Kabitzsch, Leipzig 1924
- 7.) Beikert P.: Beobachtungen über Sekret- und Flimmerstrom an den Schleimhäuten der Nase und des Nasenrachenraumes. Zeitschr. f. Laryngol., Rhinol. u. Otologie 31:175, 1952
- 8.) Beikert P.: Allergie im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich. Arch. f. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 172:82, 1960
- 9.) Breuninger H.: Über das physikalisch-chemische Verhalten des Nasenschleims. Arch. f. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 184:133, 1964
- 10.) Camner P. et al.: Cigarette smoking in man. Arch. Envir. Health 23:421, 1971
- 11.) Chevance L. G. et al.: La therapeutique naso-sinusienne locale, essai de standardisation des methodes d'etudes experimentales et cliniques. Revue de medicine generale, Chibret, 1960
- 12.) Dalhamn T.: Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases. Acta Physiol. Scand. 36, Suppl. 123:1, 1956
- 13.) Dalhamn T., Rylander R.: Frequency of ciliary beat measured with a photosensitive cell. Nature 196:592, 1962

- 14.) De Heide A.: Antoine Mytuli Belgic Mossel, 1684
- 15.) Dirnagl K.: Zur Messung des Strömungswiderstandes in den Atemwegen. Zeitschr. f. Aerosolforschung und -therapie 2:149, 1957
- 16.) Dirnagl K., Guillerm R. et al.: Untersuchungen über den Einfluß von Soleverdünnungen unterschiedlichen pH-Wertes auf die ziliäre Transportfunktion. Zeitschr. f. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 26:5, 1979
- 17.) Ewert G.: On the mucus flow rate in the human nose. Acta Otolaryngol. (Stockholm) Suppl. 200:1, 1965
- 18.) Frances R.: Effect of cigarette smoke. Arch. Envir. Health 21:25, 1970
- 19.) Frenckner P., Richtner N. G.: A method for the study and filming of ciliary activity among animals and human beings. Acta Otolar. 27:668, 1939
- 20.) Frey-Kölwel A.: Untersuchungen über die Beeinflussung physikalischer Kreislaufgrößen durch Bäder mit dem Wasser der Jodquelle Endorf II. Dissertation aus dem Institut f. Med. Balneologie u. Klimatologie der Universität München, 1978
- 21.) Gordonoff T.: Über die Bedeutung der Flimmerbewegung für den Expectorationsvorgang. Zeitschr. ges. exp. Medizin 98: 265, 1936
- 22.) Gray J.: The mechanism of ciliary movement; the effects of ions on the cell membrane. Proc. Ry. Soc. 93B:122, 1922
- 23.) Grossan M. D.: The saccharin test of nasal mucociliary function. The Eye Ear Nose an Throat Monthly 54:28, 1975
- 24.) Guillerm R. et al.: Une nouvelle methode de mesure de l'activite ciliaire: la photo-oscillographie. Journal de Physiologie 57:725, 1965
- 25.) Guillerm R. et al.: Etude de drainage mucociliaire nasal chez l'homme par scintigraphies sequentielles d'une particule marquee au Tc <sup>99</sup>. Ann. Otolar. 88:303, 1971
- 26.) Guillerm R., Riu R., Badre R., Le Deu R., Hee J.: Pathophysiologische Aspekte der oberen Luftwege: Nase, Nasennebenhöhlen, Ohrtrumpete. Arch. Klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 199:1, 1971

- 27.) Hee J., Guillerme R.: Influence des facteurs de l'environnement sur l'activite ciliaire et le transport du mucus. Bull. Physiopathol. Respir. 9:377, 1973
- 28.) Hee J. et al.: La fonction mucociliaire et ses modifications sous l'influence de certaines agressions. Bull. Europ. Physiopath. Respir. 13:11, 1977
- 29.) Herrmann A.: Das Flimmerepithel der oberen Luftwege und seine klinische Bedeutung für die Expectoratation. Zbl. Hals- Nasen- u. Ohrenheilk. 33:86, 1940
- 30.) Hilding A.: Remarks on the respiratory tract as a unit. Acta Otolaryng. 73:358, 1964
- 31.) Hilding H.: The physiology of drainage of nasal mucus. Arch. Otolaryng. (Chicago) 15:92, 1932
- 32.) Ingelstedt S., Ivstam B.: The source of nasal secretion in the normal condition. Acta Otolaryng. (Stockholm) 30:451, 1949
- 33.) Iravani J.: Wirkung von Pharmaka und Milieuveränderungen auf die Flimmertätigkeit der Atemwege. Respiration 32:157, 1975
- 34.) Iravani J.: Physiologie und Pathophysiologie der Cilientätigkeit. Pneumonologie 144:93, 1971
- 35.) Jahnke V.: Ultrastruktur der normalen Nasenschleimhaut des Menschen. Z. Laryng. Rhinol. 51:30, 1972
- 36.) Jung B.: Schätzung der Bestrahlungsdosis bei Messung des Schleimtransports mit Cr<sup>51</sup> und Tc<sup>99</sup> markierten Partikeln. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 83: 390, 1977
- 37.) Kellner G., Majer E. H.: Das Nasensekret als Indikator für den Funktionszustand der Schleimhaut. Mschr. Ohrenheilk. 103:456, 1969
- 38.) Kellner G.: Normalzustand und Entzündung in der Nasenschleimhaut. Mschr. Ohrenheilk. 107:475, 1973
- 39.) Koehmann M., Jahn H.: Zur Frage der Expectoratation. Schmiedbergers Archiv 150:23, 1930
- 40.) Kozak P., Pihrt J.: Pletysmographie der Nasenschleimhaut. Mschr. f. Ohrenheilk. u. Laryngo-Rhinologie 104:457, 1970
- 41.) Krüger A. P. et al.: Effects of air ions on isolated rabbit trachea. Proc. of Soc. f. Exp. Biolog. Med. 96:807

- 42.) Leimsner, K.: Flammenphotometrische und histochemische Untersuchungen des Mineralstoffwechsels entzündeter Schleimhäute. Arch. Ohr., Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 173 (1958) 145.
- 43.) Litt M. et al.: Mucous rheolgy: Relevance to mucociliary clearance. Arch. Internal Med. 126:417, 1970
- 44.) Lucas A. M., Douglas L. C.: Arch Otolaryng. 20:518
- 45.) Lucas A. M., Direction of the ciliary movement in the nasal cavity of macacus rhesus. Tr. Am. Laryng. Rhin. and Otol. Soc. 7, 1931
- 46.) Lucas A. M., Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract
- I.) A method for direct observation of cilia in situ and its application. Arch Otolaryng. 18:516, 1933
  - II.) A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. Arch Otolaryng. 21:285, 1935
- 47.) Martius F.: Eine Methode zur absoluten Frequenzbestimmung der Flimmerbewegung auf sroboskopischem Wege, Arch Anat. Physiol. (Lpz.), 8:456, 1884
- 48.) Masing H., Wolf G.: Nachweis des Nasenmuschelzyklus mit Hilfe des Röntgenschichtbildverfahrens Z. Laryng. Rhinol. 48:684, 1969
- 49.) Mayersohn, D., V. Vuresanu, M. Simonovici et al: Le probleme du pH des fosses nasales. Ann. Oto-laryng. (Paris) 74 (1957) 421
- 50.) Melon, J.: Contribution a l'etude de l'activite secreteoire de la muqueuse nasale, Arch. Otorhinolaryng. Belg. 22 (1968) 1
- 51.) Mercke U.: The influence of varying air humidity on mucociliary activity. Acta Otolaryngol. 79:133, 1975
- 52.) Messerklinger, W.: Woher stammt die Befeuchtung der Schleimhautoberfläche der oberen Luftwege? Z. Laryng. Rhinol. 29 (1950) 247

- 53.) Messerklinger, W.: Über die funktionellen Vorgänge bei der Sekretion der oberen Luftwege und ihre akuten Störungen. Z. Laryng. Rhinol. 30 (1951) 247
- 54.) Messerklinger W.: Die Schleimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuerer Forschung. Arch. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk. 173:1, 1958
- 55.) Messerklinger W.: Über die Drainage der menschlichen Nasennebenhöhlen unter normalen und pathologischen Bedingungen Mschr. Ohrenheilk. 100:56, 1966 und 101:313, 1967
- 56.) Messerklinger W.: Über den Einfluß der Gleichenberger Quellen und ihrer Konzentrate auf die Funktion der überlebenden menschlichen Nasen- und Nasennebenhöhlenschleimhaut. Arch. klin. exper. Ohren-, Nasen- und Kehlkopfheilk. 190:407, 1968
- 57.) Mittermaier, R.: Der Mineralstoffwechsel bei entzündlichen Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankungen. Flüssigkeitsgehalt und Gesamtmineralbestand. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 134 (1933) 147.
- 58.) Mittermaier, R.: Quantitative Mineralbestimmung bei entzündlichen Nasen- und Nasennebenhöhlenerkrankungen. Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 139 (1935) 219
- 59.) Naumann, H. H.: Intravitale Beobachtungen an der Nasenschleimhaut. Farbtonfilm 1958, Würzburg. Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 173 (1958) 275
- 60.) Naumann, H. H.: Die Resorption im Bereich der Nasenschleimhaut. Fortschr. Hals-Nasen-Ohren-Heilk. 5 (1959) 107
- 61.) Naumann, H. H.: Ciliary Function. Int. Rhinology 1 (1963) 28
- 62.) Naumann, H. H., W. H. Naumann: Kurze Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen. In: Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde in Praxis und Klinik. Thieme-Verlag, Stuttgart 1977, Bd. I
- 63.) Nebendorf J. S.: Über die Physiologie und Pathophysiologie des Flimmerepithels und deren pharmakologische Beeinflussung. Dissertation, München, 1954

- 64.) Negus V. E.: The action of cilia and the effects of drugs on their activity. J. of Laryngol. and Otol. 49:571, 1934
- 65.) Olsen P. et al.: Studies on ciliary activity in the upper respiratory tract. Arch. Klin. exp. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilk. 201:241, 1972
- 66.) Proctor D. F.: Clearance of particles in human nose, Arch. Envir. Health 11:366, 1965
- 67.) Proctor D. F.: Andersen I.: Nasal mucociliary function and the indoor climate. J. Occup. Med. 15:169, 1973
- 68.) Proetz A. W.: Essays on the applied physiology of the nose. Annals publishing Company St. Louis. 1947
- 69.) van Ree, J.H.L., van Dishoeck H.A.E.: Some investigations on nasal ciliary activity. Pract. otorhinolaryng. (Basel) 24:383 (1962)
- 70.) Proetz, A. W.: Applied Physiology of the nose. Ann. Publish Comp. St. Lous, 1953
- 71.) Sharpey W.: Cilia. in Todd Cyclopaedia of Anatomy and Physiology 1:606, 1836
- 72.) Simon B. et al.: Messung des Schleimtransports in der menschlichen Nase mit Cr<sup>51</sup> markierten Harzkügelchen.. Acta Otolaryngol. (Stockholm) 83:378, 1976
- 73.) Tremble G. E.: Clinical observations on the movement of nasal cilia. An experimental study. Laryngoscope 58:206 (1948)
- 74.) Sternberg, H.: Physiology and Pathology of the Respiratory Organs: IV. Moistening of the Surface of the Mucous Membrane under Normal an Pathological Conditions. Z. Hals-Nasen-Ohren-Heilk. 19 (1927) 104
- 75.) Urban, J.: Die Wirkung des Histamins auf den Sekrettransport in der menschlichen Nase. Arch. klin. exp. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 189 (1967) 327
- 76.) Yates A. L.: Methods of estimating the activity of the ciliary epithelium within the sinuses. J. Laryngol. Otol. 39:534, 1924
- 77.) Zippel, R., R. Ebel: Vergleichende pH-Messungen an Schleimhäuten der Nase und des Mundrachens bei Gesunden und Laryngektomierten. Arch. Ohr-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk. 201 (1972) (49)



Danksagung

Für die Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Planung und während der Versuche möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. H. Drexel herzlich danken.

Nicht minder schulde ich Dank für die Hilfe zur Ermöglichung der Versuche und ihrer Auswertung Herrn Dipl. Phys. K. Dirnagl und Herrn Dr. rer. physiol. Dipl. Phys. J. Kleinschmidt. Den übrigen Mitarbeitern des Instituts, die mir mit Rat und Tat geholfen haben, sei ebenfalls herzlich gedankt.

### Lebenslauf

Am 7. 3. 1954 wurde ich, Erwin Reinhold Rupprecht, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Wolfgang Rupprecht und seiner Ehefrau Luise, geb. Puck-Nebendahl, in Rosenheim geboren.

Ich wuchs in Endorf auf und besuchte hier die Volksschule. Nach der 4. Klasse wechselte ich an das Ignaz-Günter-Gymnasium in Rosenheim über, wo ich 1973 das Abitur bestand. Nach einem Wartesemester, währenddessen ich für das Fach Dipl.-Physik eingeschrieben war, begann ich im Sommersemester 1974 das Medizinstudium an der Universität München und bestand im Mai 1980 das Staatsexamen.

Im Juni 1980 heiratete ich.

Seit September 1980 bilde ich mich im Kreiskrankenhaus Wegscheid in Innerer Medizin weiter, vorher war ich zwei Monate in der Chirurgie tätig.







